

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80439

(P 2 0 0 2 - 8 0 4 3 9 A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002. 3. 19)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C07C237/28		C07C237/28	4C023
A61K 31/155		A61K 31/155	4C036
31/165		31/165	4C037
31/17		31/17	4C055
31/18		31/18	4C063
審査請求 未請求 請求項の数35 O L (全125頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-196645 (P 2001-196645)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成13年6月28日 (2001. 6. 28)	(72) 発明者	樽井 直樹 奈良県奈良市三碓1丁目6番1号
(31) 優先権主張番号	特願2000-200118 (P2000-200118)	(72) 発明者	山東 尚 兵庫県神戸市東灘区本山南町9丁目2番14-401号
(32) 優先日	平成12年6月28日 (2000. 6. 28)	(72) 発明者	渡邊 浩之 兵庫県神戸市西区梶台2丁目26番3-907号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葆 (外2名)
		最終頁に続く	

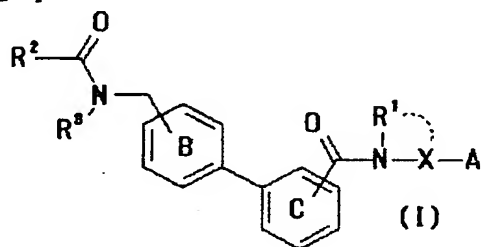
(54) 【発明の名称】 ビフェニル化合物

(57) 【要約】

【課題】 G P R 1 4拮抗作用を有する新規ビフェニル化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】

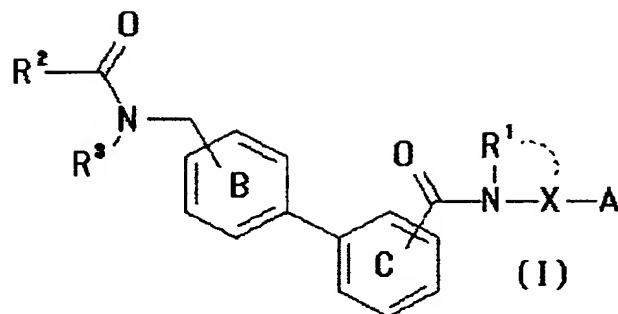


〔式中、R¹ は水素原子等を、Xは1～12のスペーサーを、Aはアミノ基等を、R² およびR³ は炭化水素基等を、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

【化1】

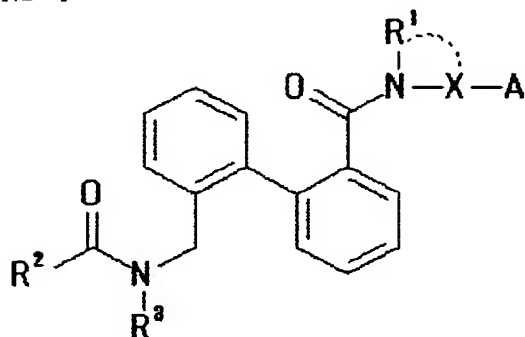


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表

〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ)メチル〕-N-〔4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル〕-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-カルボキサミドを除く)またはその塩。

【請求項2】式(1)

【化3】



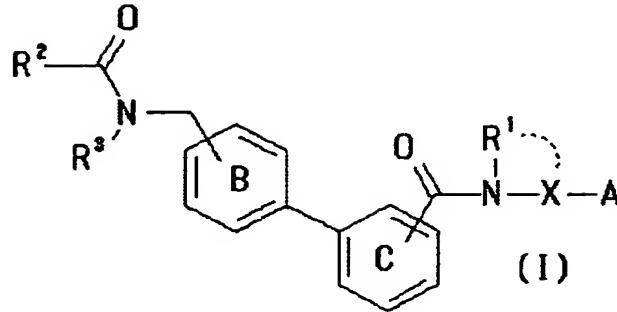
〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水

素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物(但し、4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ)メチル〕-N-〔4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル〕-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-カルボキサミドを除

く) またはその塩。

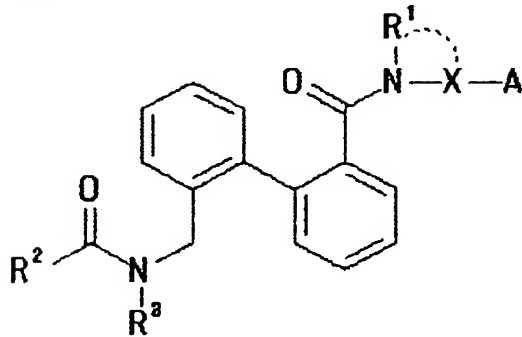
【請求項3】式(1)

【化4】



【式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² およびR³ はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。(但し、式

【化5】



【式中、記号は前記と同意義を示す】で表される化合物を除く)】で表される請求項2記載の化合物。

【請求項4】R¹ が(1)水素原子、(2)(1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキシ、(5')水酸基、(6')チオール、(7')C₁～4アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノC₁～4アルキルアミノ、(10')ジC₁～4アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキシ-1-ピロリジン、2-オキシ-1-ピペリジンから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル-C₁～4アルキル、(13')C₃～7シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15')C₁～4アルコキシカルボニル、(16')C₇～10アラルキルオキシカルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノC₁～4アルキルカルバモイル、(19')ジC₁～4アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル、(21')ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシ

で置換されていてもよいC₁～4アルコキシ、(22')C₁～4アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24')C₂～4アルカノイル、(25')C₁～4アルキルスルホニル、(26')C₁～4アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノC₁～4アルキルスルファモイル、(29')ジC₁～4アルキルスルファモイル、(30')C₆～10アリール〔このC₆～10アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁～4アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁～4アルキルアミノ、(9'')ジC₁～4アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁～4アルキル、(12'')C₃～7シクロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'')C₁～4アルコキシカルボニル、(15'')C₇～10アラルキルオキシカルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁～4アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁～4アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁～4アルコキシで置換されていてもよいC₁～4アルコキシ、(21'')C₁～4アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂～4アルカノイル、(24'')C₁～4アルキルスルホニル、(25'')C₁～4アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁～4アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁～4アルキルスルファモイル、(29'')5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい〕または(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキシ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'')C₁～4アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノC₁～4アルキルアミノ、(10'')ジC₁～4アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(1

2")フェニル-C₁-₄アルキル、(14")C₃-₇シクロアルキル、(15")カルボキシル、(16")C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(17")C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(18")カルバモイル、(19")モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(20")ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(21")ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(22")ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(23")C₁-₄アルキレンジオキシ、(24")ホルミル、(25")C₂-₄アルカノイル、(26")C₁-₄アルキルスルホニル、(27")C₁-₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1~3個有していてもよい(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₁-₁。アルキル、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃-₇シクロアルキル、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂-₁。アルケニル、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₃-₇シクロアルケニル、(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₂-₁。アルキニル、(7)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆-₁。アリール、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいC₆-₁。アリール-C₁-₆アルキル、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいジC₆-₁。アリール-C₁-₆アルキル、(10)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいトリC₆-₁。アリール-C₁-₆アルキル、(11)式-X''-G-(CH₂)_n-J[式中、X''はC₁-₄アルキレンまたはC₂-₄アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a)C₆-₁。アリール[このC₆-₁。アリールは(1")ハロゲン、(2")ニトロ、(3")シアノ、(4")水酸基、(5")チオール、(6")C₁-₄アルキルチオ、(7")アミノ、(8")モノC₁-₄アルキルアミノ、(9")ジC₁-₄アルキルアミノ、(10")テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11")フェニル-C₁-₄アルキル、(12")C₃-₇シクロアルキル、(13")カルボキシル、(14")C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(15")C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(16")カルバモイル、(17")モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(18")ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(19")ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(20")ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(21")C₁-₄アルキレンジオキ

シ、(22")ホルミル、(23")C₂-₄アルカノイル、(24")C₁-₄アルキルスルホニル、(25")C₁-₄アルキルスルフィニル、(26")スルファモイル、(27")モノC₁-₄アルキルスルファモイル、(28")ジC₁-₄アルキルスルファモイル、(29")C₆-₁。アリール[このC₆-₁。アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁-₄アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁-₄アルキルアミノ、(9'')ジC₁-₄アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁-₄アルキル、(12'')C₃-₇シクロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'')C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(15'')C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(21'')C₁-₄アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂-₄アルカノイル、(24'')C₁-₄アルキルスルホニル、(25'')C₁-₄アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁-₄アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁-₄アルキルスルファモイル、(29'')5~6員の芳香族単環複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい]または(30")酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基[これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'')C₁-₄アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノC₁-₄アルキルアミノ、(10'')ジC₁-₄アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、(12'')フェニル-C₁-₄アルキル、(13'')C₃-₇シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'')C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(16'')C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(19'')ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(21'')ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(22'')C₁-₄アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'')C₂-₄アルカノイル、(25'')C₁-₄アルキルスルホニル、(26'')C

1-4. アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1~3個有していてもよい] (以下、置換基B群と略記する) から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい〕を示す] で表される基または(12)式 $-X''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_1-4 アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_1-4 アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい〕、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、Xが(1) $-(CH_2)_{g1}-$ (f1は1~12の整数を示す。)、(2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ (g1およびg2は同一または異なって0~11の整数を示す。但し、g1とg2との和は0~11である。X¹はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す) または(3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ (h1、h2およびh3は同一または異なって0~10の整数を示す。但し、h1、h2およびh3の和は0~10である。X¹およびX²はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す。但し、h2が0のとき、X¹およびX²の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、Aが(1)(a)(1^o)ハロゲン、(2^o)ニトロ、(3^o)シアノ、(4^o)オキソ、(5^o)水酸基、(6^o)チオール、(7^o) C_1-4 アルキルチオ、(8^o)アミノ、(9^o)モノ C_1-4 アルキルアミノ、(10^o)ジ C_1-4 アルキルアミノ、(11^o)テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、(12^o)フェニル C_1-4 アルキル、(13^o) C_3-7 シクロアルキル、(14^o)カルボキシル、(15^o) C_1-4 アルコキシカルボニル、(16^o) C_7-10 アラキルオキシカルボニル、(17^o)カルバモイル、(18^o)モノ C_1-4 アルキルカルバモイル、(19^o)ジ C_1-4 アルキルカルバモイル、(20^o)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル、(21^o)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ、(22^o) C_1-4 アルキレンジオキシ、(23^o)ホルミル、(24^o) C_2-4 アルカノイル、(25^o) C_1-4 アルキルスルホニル、(26^o) C_1-4 アルキルスルフィニルから選ばれる置換基(以下、置換基C群と略記する)を1~3個有し

ていてもよい C_1-4 アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_3-8 シクロアルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_2-10 アルケニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_3-8 シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_2-10 アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_1-4 アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい C_1-4 アリール C_1-4 アルキル、(h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいジ C_1-4 アリール C_1-4 アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいトリ C_1-4 アリール C_1-4 アルキル、(j)前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C_1-10 アルキルカルボニル、 C_3-8 シクロアルキルカルボニル、 C_2-10 アルケニルカルボニル、 C_3-8 シクロアルケニルカルボニル、 C_2-10 アルキニルカルボニル、 C_1-10 アリールカルボニル、 C_6-10 アリール C_1-10 アルキルカルボニル、ジ C_6-10 アリール C_1-10 アルキルカルボニル、トリ C_6-10 アリール C_1-10 アルキルカルボニル、 C_1-10 アルキルスルホニル、 C_3-8 シクロアルキルスルホニル、 C_2-10 アルケニルスルホニル、 C_3-8 シクロアルケニルスルホニル、 C_2-10 アルキニルスルホニル、 C_1-10 アリールスルホニル、 C_6-10 アリール C_1-10 アルキルスルホニル、ジ C_6-10 アリール C_1-10 アルキルスルホニルまたはトリ C_6-10 アリール C_1-10 アルキルスルホニルから選ばれるアシル(このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい) または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル(このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい) から選ばれる置換基を1~2個有していてもよいアミノまたは(2)(a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよい C_1-4 アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよい C_1-4 アルコキシ、(j)ホルミル、(k) C_2-4 アルカノイル、(l) C_1-4 アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1~3個有していてもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫

黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環または飽和もしくは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、 R^2 が（1）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-1} 。アルキル、（2）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルキル、（3）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルケニル、（4）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルケニル、（5）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルキニル、

（6）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、（7）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、（8）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、（9）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、（10）式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X'' は C_{1-4} アルキレンまたは C_{2-4} アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) C_{6-14} アリール（この C_{6-14} アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(b)酸素原子、

硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）を示す]、（11）式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-4} アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) C_{6-14} アリール（この C_{6-14} アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表される基または（12）(a)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-1} 。アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロア

ルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルケニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、(h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキル、(j)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 C_{1-1} 。アルキルカルボニル、 C_{3-} 。シクロアルキルカルボニル、 C_{2-1} 。アルケニルカルボニル、 C_{3-} 。シクロアルケニルカルボニル、 C_{2-1} 。アルキニルカルボニル、 C_{6-14} アリールカルボニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルカルボニル、ジ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルカルボニル、トリ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルカルボニル、 C_{1-1} 。アルキルスルホニル、 C_{3-} 。シクロアルキルスルホニル、 C_{2-1} 。アルケニルスルホニル、 C_{3-} 。シクロアルケニルスルホニル、 C_{2-1} 。アルキニルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、 C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルスルホニル、ジ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルスルホニルまたはトリ C_{6-14} アリール- C_{1-} 。アルキルスルホニルから選ばれるアシル

（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(l)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニル基またはスルホニル基に結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基であり、 R^3 が（1）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-1} 。アルキル、（2）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルキル、（3）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルケニル、（4）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルケニル、（5）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルキニル、（6）前記置換基A群から選ば

れる置換基を1～3個有していてもよい C_{1-1} 。アルキル、（2）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルキル、（3）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルケニル、（4）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{3-} 。シクロアルケニル、（5）前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい C_{2-1} 。アルキニル、（6）前記置換基A群から選ば

10

20

30

40

50

る置換基を1~3個有していてもよいC₁₋₄アリー
 ル、(7)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~3
 個有していてもよいC₁₋₄アリーール-C₁₋₄アル
 キル、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1~
 3個有していてもよいジC₁₋₄アリーール-C₁₋₄
 アルキル、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を
 1~3個有していてもよいトリC₁₋₄アリーール-C₁₋₄
 アルキル、(10)式-X'''-G-(CH₂)_n-J[式
 中、X'''はC₁₋₄アルキレンまたはC₂₋₄アルケ
 ニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH
 -CO-を示し、nは0~3の整数を示し、Jは(a)C
 10
 1-4アリーール基(このC₁₋₄アリーール基は、前
 記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有して
 いてもよい)または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子
 から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個
 含む5~8員の芳香族複素環基(この芳香族複素環基
 は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有し
 てもよい)を示す]で表される基または(11)式
 -X'''-L-(CH₂)_n-M[式中、X'''は結合手、前記置換
 基A群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよい
 C₁₋₄アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b)C
 20
 1-4アリーール(このC₁₋₄アリーールは、前記置
 換基B群から選ばれる置換基を1~3個有していてもよ
 い)または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から
 選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む
 5~8員の芳香族複素環基(この芳香族複素環基は、前
 記置換基B群から選ばれる置換基を1~3個有していても
 よい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-C
 O-を示し、nは0~3の整数を示し、Mはアミノ基、グア
 ニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水
 酸基を示す]で表される基である請求項1記載の化合
 物。

【請求項5】R¹が(1)水素原子、(2)(1')ハロゲ
 ン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキシ、(5')水
 酸基、(6')チオール、(7')C₁₋₄アルキルチオ、(8')
 アミノ基、(9')モノC₁₋₄アルキルアミノ、(10')ジ
 C₁₋₄アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロー
 ル、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホ
 リン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジ
 ニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5~6員
 の環状アミノ、(12')フェニル-C₁₋₄アルキル、(1
 3')C₃₋₇シクロアルキル、(14')カルボキシル、(1
 5')C₁₋₄アルコキシカルボニル、(16')C₇₋₁₁ア
 ラルキルオキシカルボニル、(17')カルバモイル、
 (18')モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(19')ジC
 40
 1-4アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子また
 はC₁₋₄アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₄
 アルキル、(21')ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキ
 シで置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、(22')
 C₁₋₄アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24')C

2-4アルカノイル、(25')C₁₋₄アルキルスルホニ
 ル、(26')C₁₋₄アルキルスルフィニル、(27')スル
 ファモイル、(28')モノC₁₋₄アルキルスルファモイ
 ル、(29')ジC₁₋₄アルキルスルファモイル、(30')C
 1-4アリーール[このC₁₋₄アリーールは、(1")ハ
 ロゲン、(2")ニトロ、(3")シアノ、(4")水酸基、(5")チ
 オール、(6")C₁₋₄アルキルチオ、(7")アミノ、(8")
 モノC₁₋₄アルキルアミノ、(9")ジC₁₋₄アルキル
 アミノ、(10")テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピ
 ペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イ
 ミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、(11")
 フェニル-C₁₋₄アルキル、(12")C₃₋₇シクロア
 ルキル、(13")カルボキシル基、(14")C₁₋₄アルコキ
 シカルボニル、(15")C₇₋₁₁アラルキルオキシ
 カルボニル、(16")カルバモイル、(17")モノC₁₋₄ア
 ルキルカルバモイル、(18")ジC₁₋₄アルキルカルバ
 モイル、(19")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ
 で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(20")ハロ
 ゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていても
 よいC₁₋₄アルコキシ、(21")C₁₋₄アルキレンジ
 オキシ、(22")ホルミル、(23")C₂₋₄アルカノイル、
 (24")C₁₋₄アルキルスルホニル、(25")C₁₋₄アル
 キルスルフィニル、(26")スルファモイル、(27")モノC
 1-4アルキルスルファモイル、(28")ジC₁₋₄アル
 キルスルファモイル、(29")5~6員の芳香族単環式複
 素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい]ま
 たは(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ば
 れたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5~
 8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳
 香族複素環基[これらの複素環基は(1")ハロゲン、(2")
 ニトロ、(3")シアノ、(4")オキシ、(5")水酸基、(6")チ
 オール、(7")C₁₋₄アルキルチオ、(8")アミノ、(9")
 モノC₁₋₄アルキルアミノ、(10")ジC₁₋₄アルキ
 ルアミノ、(11")テトラヒドロピロール、ピペラジン、
 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、
 イミダゾールから選ばれる5~6員の環状アミノ、(1
 2")フェニル-C₁₋₄アルキル、(14")C₃₋₇シクロ
 アルキル、(15")カルボキシル、(16")C₁₋₄アルコキ
 シカルボニル、(17")C₇₋₁₁アラルキルオキシ
 カルボニル、(18")カルバモイル、(19")モノC₁₋₄ア
 ルキルカルバモイル、(20")ジC₁₋₄アルキルカルバ
 モイル、(21")ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ
 で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、(22")ハロ
 ゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されていても
 よいC₁₋₄アルコキシ、(23")C₁₋₄アルキレンジ
 オキシ、(24")ホルミル、(25")C₂₋₄アルカノイル、
 (26")C₁₋₄アルキルスルホニル、(27")C₁₋₄アル
 キルスルフィニルから選ばれる置換基を1~3個有して
 いてもよい](以下、置換基D群と略記する)から選ば
 れる置換基を1~3個有していてもよいC₁₋₁₁アル

キル、(3)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃-。シクロアルキル、(4)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂-。アルケニル、(5)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃-。シクロアルケニル、(6)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂-。アルキニル、(7)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール、(8)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール-C₁-。アルキル、

(9)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆-。アリール-C₁-。アルキル、(10)前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆-。アリール-C₁-。アルキル、(11)式-X''-G-(CH₂)_n-J[式中、X''はC₁-。アルキレンまたはC₂-。アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a)C₆-。アリール[このC₆-。アリールは(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁-。アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁-。アルキルアミノ、(9'')ジC₁-。アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁-。アルキル、(12'')C₃-。シクロアルキル、(13'')カルボキシル、(14'')C₁-。アルコキシ-カルボニル、(15'')C₇-。アララルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁-。アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁-。アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルコキシ、(21'')C₁-。アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂-。アルカノイル、(24'')C₁-。アルキルスルホニル、(25'')C₁-。アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁-。アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁-。アルキルスルファモイル、(29'')C₆-。アリール[このC₆-。アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'')C₁-。アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノC₁-。アルキルアミノ、(9'')ジC₁-。アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル-C₁-。アルキル、(12'')C₃-。シクロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'')C₁-。アルコキシ-カルボニル、(15'')C₇-。アララルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁-。アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁-。アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルコキシ、(21'')C₁-。アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂-。アルカノイル、(24'')C₁-。アルキルスルホニル、(25'')C₁-。アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基E群と略記する)から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基[この芳香族複素環基は、前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい]を示す]で表される基または(12)式-X''-L-(CH₂)_n-M[式中、X''は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁-。アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む

1-。アルコキシ-カルボニル、(15'')C₇-。アララルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノC₁-。アルキルカルバモイル、(18'')ジC₁-。アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルキル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルコキシ、(21'')C₁-。アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'')C₂-。アルカノイル、(24'')C₁-。アルキルスルホニル、(25'')C₁-。アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノC₁-。アルキルスルファモイル、(28'')ジC₁-。アルキルスルファモイル、(29'')5～6員の芳香族単環複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] または(30'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基[これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'')C₁-。アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノC₁-。アルキルアミノ、(10'')ジC₁-。アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル-C₁-。アルキル、(13'')C₃-。シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'')C₁-。アルコキシ-カルボニル、(16'')C₇-。アララルキルオキシ-カルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノC₁-。アルキルカルバモイル、(19'')ジC₁-。アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルキル、(21'')ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルコキシ、(22'')C₁-。アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'')C₂-。アルカノイル、(25'')C₁-。アルキルスルホニル、(26'')C₁-。アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基E群と略記する)から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基[この芳香族複素環基は、前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい]を示す]で表される基または(12)式-X''-L-(CH₂)_n-M[式中、X''は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁-。アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む

5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい〕、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す〕で表される基であり、Xが(1) $-(CH_2)_{f1}-$ (f1は1～8の整数を示す。)、(2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ (g1およびg2は同一または異なって0～7の整数を示す。但し、g1とg2との和は0～7である。X¹はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す) または(3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ (h1、h2およびh3は同一または異なって0～6の整数を示す。但し、h1、h2およびh3の和は0～6である。X¹およびX²はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す。但し、h2が0のとき、X¹およびX²の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、Aが(1) (a) (1^o)ハロゲン、(2^o)ニトロ、(3^o)シアノ、(4^o)オキシ、(5^o)水酸基、(6^o)チオール、(7^o)C₁₋₄アルキルチオ、(8^o)アミノ、(9^o)モノC₁₋₄アルキルアミノ、(10^o)ジC₁₋₄アルキルアミノ、(11^o)テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12^o)フェニル-C₁₋₄アルキル、(13^o)C₃₋₇シクロアルキル、(14^o)カルボキシル、(15^o)C₁₋₄アルコキシカルボニル、(16^o)C₇₋₁₁アラキルオキシカルボニル、(17^o)カルバモイル、(18^o)モノC₁₋₄アルキルカルバモイル、(19^o)ジC₁₋₄アルキルカルバモイル、(20^o)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されているもよいC₁₋₄アルキル、(21^o)ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシで置換されているもよいC₁₋₄アルコキシ、(22^o)C₁₋₄アルキレンジオキシ、(23^o)ホルミル、(24^o)C₂₋₄アルカノイル、(25^o)C₁₋₄アルキルスルホニル、(26^o)C₁₋₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基(以下、置換基F群と略記する)を1～3個有しているもよいC₁₋₁₁アルキル、(b)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₃₋₉シクロアルキル、(c)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₂₋₁₁アルケニル、(d)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₃₋₉シクロアルケニル、(e)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₂₋₁₁アルキニル、(f)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₆₋₁₄アリール、(g)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル、(h)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいジC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル、(i)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい

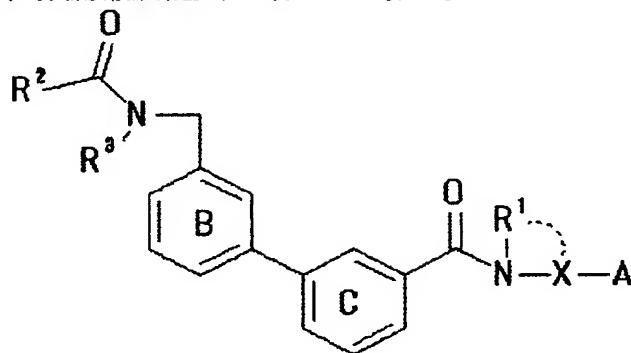
トリC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキル、(j)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、C₁₋₁₁アルキルカルボニル、C₃₋₉シクロアルキルカルボニル、C₂₋₁₁アルケニルカルボニル、C₃₋₉シクロアルケニルカルボニル、C₂₋₁₁アルキニルカルボニル、C₆₋₁₄アリールカルボニル、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルカルボニル、ジC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルカルボニル、トリC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₁₁アルキルスルホニル、C₃₋₉シクロアルキルスルホニル、C₂₋₁₁アルケニルスルホニル、C₃₋₉シクロアルケニルスルホニル、C₂₋₁₁アルキニルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニル、ジC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニルまたはトリC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキルスルホニルから選ばれるアシル(このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい) または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル(このアシルは前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい) から選ばれる置換基を1～2個有しているもよいアミノまたは(2) (a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されているもよいC₁₋₄アルキル、(i)ハロゲン化されているもよいC₁₋₄アルコキシ、(j)ホルミル、(k)C₂₋₄アルカノイル、(l)C₁₋₄アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有しているもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基(この複素環基は前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよい) であり、R²およびR³が(1)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₁₋₁₁アルキル、(2)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₃₋₉シクロアルキル、(3)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₂₋₁₁アルケニル、(4)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有しているもよいC₃₋₉シクロアルケニル、(5)前

記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂-。アルキニル、(6)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール、(7)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-。アリール-C₁-。アルキル、(8)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆-。アリール-C₁-。アルキル、(9)前記の置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆-。アリール-C₁-。アルキル、(10)式 -X'''-G-(CH₂)_n-J [式中、X'''はC₁-。アルキレンまたはC₂-。アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a)C₆-。アリール (このC₆-。アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳

香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す] または(11)式 -X''''-L-(CH₂)_m-M [式中、X''''は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁-。アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b)C₆-。アリール (このC₆-。アリールは、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記の置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である請求項2記載の化合物。

【請求項6】式

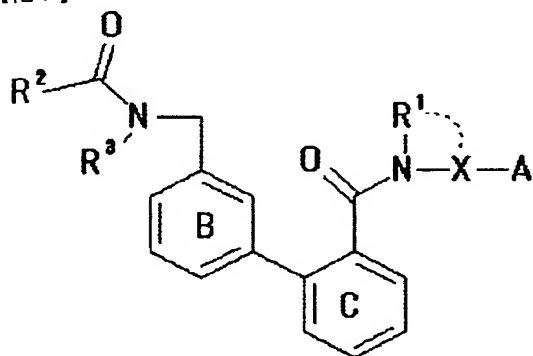
【化6】



[式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩。

【請求項7】式

【化7】



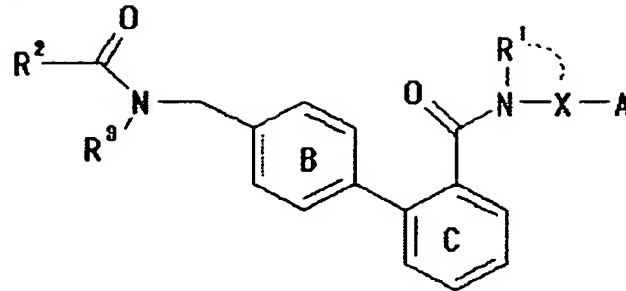
[式中、各記号は請求項2記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩。

【請求項8】式

【化8】

19

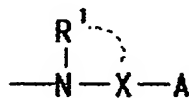
20



〔式中、各記号は請求項 2 記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

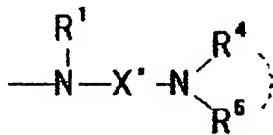
【請求項 9】式

【化 9】



で表される基が式

【化 10】



〔式中、 R^1 は (1) 水素原子、(2) C_{1-10} 。アルキル、(3) C_{3-10} 。シクロアルキル、(4) C_{2-10} 。アルケニル、(5) C_{3-10} 。シクロアルケニル、(6) C_{2-10} 。アルキニル、(7) C_{6-14} 。アリール、(8) C_{6-14} 。アリール- C_{1-6} 。アルキル、(9) C_{6-14} 。アリール- C_{1-6} 。アルキル、(10) C_{6-14} 。アリール- C_{1-6} 。アルキル、(11) 式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ 〔式中、 X'' は C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基を示し、 G は結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、 n は 0~3 の整数を示し、 J は (a) C_{6-14} アリールまたは (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基を示す〕で表される基または (12) 式 $-X'''-L-(CH_2)_m-M$ 〔式中、 X''' は結合手、 C_{1-4} アルキレン基を示し、 L は (a) 結合手、(b) C_{6-14} アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基、(d) $-O-$ 、(e) $-S-$ 、(f) $-CO-NH-$ または (g) $-NH-CO-$ を示し、 m は 0~3 の整数を示し、 M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す〕で表される基を示し、 X' は C_{1-4} アルキレンを示し、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または C_{1-4} アルキル (この C_{1-4} アルキルは、(i) ハロゲン、(ii) ニトロ、(ii

i) シアノ、(iv) 水酸基、(v) チオール、(vi) C_{1-4} アルキルチオ、(vii) アミノ、(viii) モノ C_{1-4} アルキルアミノ、(ix) ジ C_{1-4} アルキルアミノ、(x) テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5~6 員の環状アミノ、(xi) カルボキシル、(xii) C_{1-4} アルコキシカルボニル、(xiii) C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル、(xiv) カルバモイル、(xv) モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(xvi) ジ C_{1-4} アルキルカルバモイル、(xvii) ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、(xviii) ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、(xix) C_{1-4} アルキレンジオキシ、(xx) フェニル- C_{1-4} アルキル、(xxi) C_{3-7} シクロアルキル、(xxii) ホルミル、(xxiii) C_{2-4} アルカノイル、(xxiv) C_{1-4} アルキルスルホニルまたは (xxv) C_{1-4} アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 1~3 個をそれぞれ有していてもよい) を示し、 R^4 と R^5 は結合して隣接する窒素原子と共に 3~8 員環の環状アミノ基を形成してもよい〕で表される基を示す請求項 2 記載の化合物。

【請求項 10】 R^4 および R^5 がともに水素原子である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】 R^4 および R^5 が結合して 3~8 員の飽和含窒素複素環を形成する請求項 9 記載の化合物。

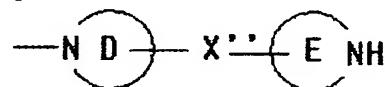
【請求項 12】式

【化 11】



で表される基が式

【化 12】



〔式中、 X' は結合手または C_{1-4} アルキレンを、 D 環および E 環はそれぞれ飽和の 3~8 員含窒素複素環を示す〕で表される基を示す請求項 2 記載の化合物。

【請求項 13】 R^2 が式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$ 〔式中、

21

X' 又は C₁ - 4 アルキレン基または C₂ - 4 アルケニレン基を示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH- または -NH-CO- を示し、n は 0 ~ 3 の整数を示し、J は (a) C₆ - 1₄ アリール基 (この C₆ - 1₄ アリール基は、(i) ハロゲン、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン原子または C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよい C₁ - 4 アルキル、(iv) ハロゲン原子または C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキシまたは (v) スルファモイルから選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい) または (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5 ~ 8 員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す請求項 2 記載の化合物。

【請求項 14】R² が式 -X' -L-(CH₂)_n-M [式中、X' は結合手、C₁ - 4 アルキレン基を示し、L は、(a) 結合手、(b) C₆ - 1₄ アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5 ~ 8 員の芳香族複素環基、(d) -O-、(e) -S-、(f) -CO-NH- または (g) -NH-CO- を示し、n は 0 ~ 3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基を示す請求項 2 記載の化合物。

【請求項 15】R³ が式 -(CH₂)_p-T [式中、p は 1 ~ 6 の整数を示し、T は (a) C₆ - 1₄ アリール (この C₆ - 1₄ アリールは、(i) ハロゲン、(ii) 水酸基、(iii) フェニル-C₁ - 4 アルキル、(iv) カルボキシル、(v) C₁ - 4 アルコキシカルボニル、(vi) ハロゲン原子または C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよい C₁ - 4 アルキル、(vii) ハロゲン原子または C₁ - 4 アルコキシで置換されていてもよい C₁ - 4 アルコキシ、(viii) C₁ - 4 アルキレンジオキシ、(ix) スルファモイル、(x) C₁ - 4 アルキルスルファモイル、(xi) ジ C₁ - 4

22

アルキルスルファモイルまたは (xii) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5 ~ 8 員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有していてもよい) または (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5 ~ 8 員の芳香族複素環基を示す] で表される基を示す請求項 2 記載の化合物。

10 【請求項 16】T が水酸基、スルファモイル、C₁ - 4 アルキルスルファモイルまたはジ C₁ - 4 アルキルスルファモイルで置換されたフェニル基である請求項 14 記載の化合物。

【請求項 17】3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] (4-フェニルブタノイル) アミノ}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩。

20 【請求項 18】3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] [(ベンジルオキシ) アセチル]アミノ}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩。

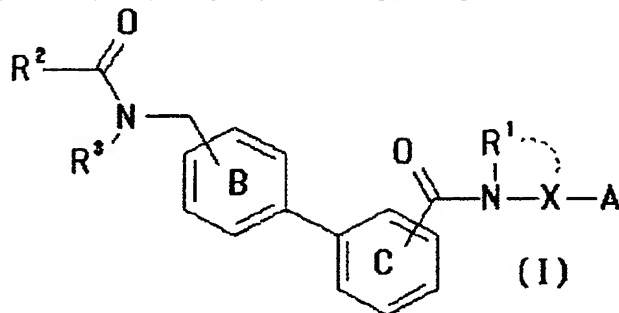
【請求項 19】N-(2-アミノエチル)-3'-{[3-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル]ベンゾイル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 20】N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩。

【請求項 21】請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 22】式 (I)

【化 13】

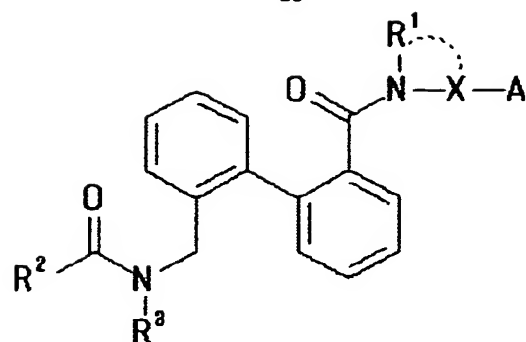


[式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、X は直鎖部分を構成する原子の数が 1 ~ 12 のスペーサーを示し、R¹ および X は結合して環を形成していてもよく、A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B 環および C 環はそれぞれ

さらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物 (但し、式

【化 14】

23

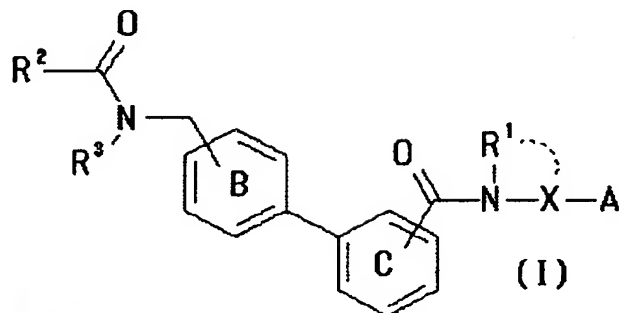


24

〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ)メチル〕-N-〔4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル〕-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-カルボキサミドを除く)またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項23】式(I)

【化15】

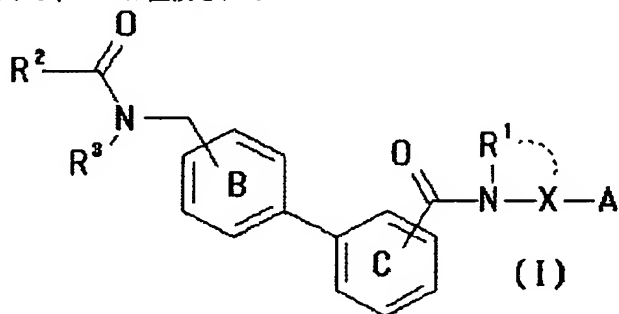


〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるGPR14拮抗剤。

【請求項24】式(I)

【化16】



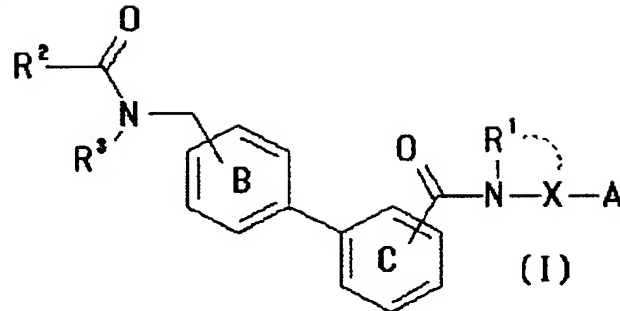
〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されてい

40

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる血管収縮抑制剤。

【請求項25】式(I)

【化17】

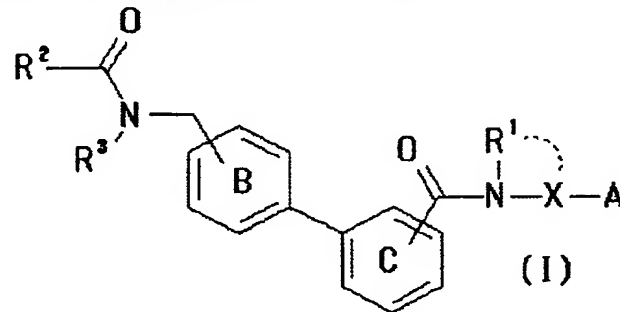


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤。

【請求項26】式(I)

【化18】



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるソマトスタチン受容体機能調節剤。

【請求項27】ソマトスタチン受容体作動薬である請求

項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

【請求項28】ソマトスタチン受容体拮抗薬である請求

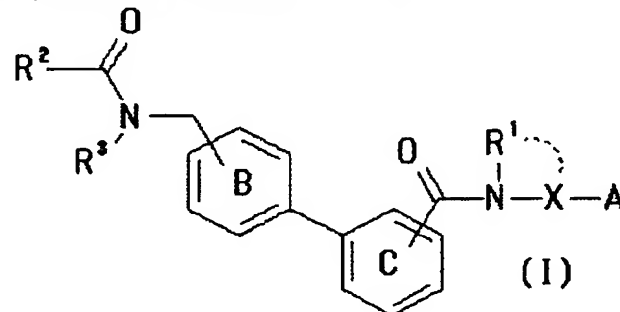
30 項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

【請求項29】ソマトスタチン5型受容体機能調節剤である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

【請求項30】糖尿病、肥満、糖尿病合併症、中枢性疾患、消化器性疾患、緑内障、先端巨大症または腫瘍の予防・治療剤である請求項26記載のソマトスタチン受容体機能調節剤。

【請求項31】哺乳動物に対して式(I)

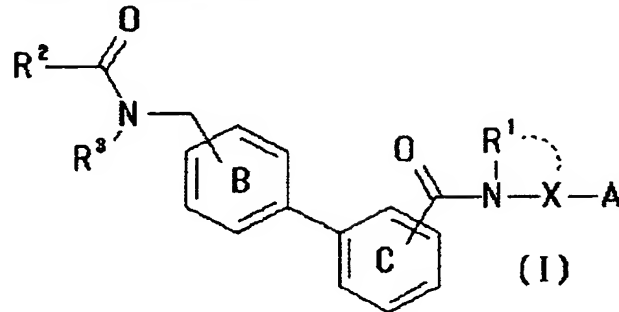
【化19】



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭 50 化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1

27

～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれ



[式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

20

さらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするGPR14拮抗方法。

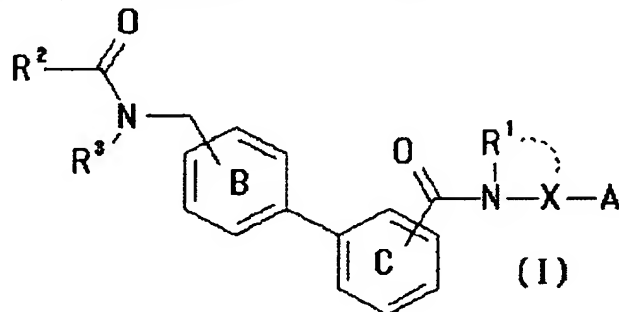
【請求項32】哺乳動物に対して式(I)

【化20】

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能調節方法。

【請求項33】GPR14拮抗剤を製造するための、式(I)

【化21】



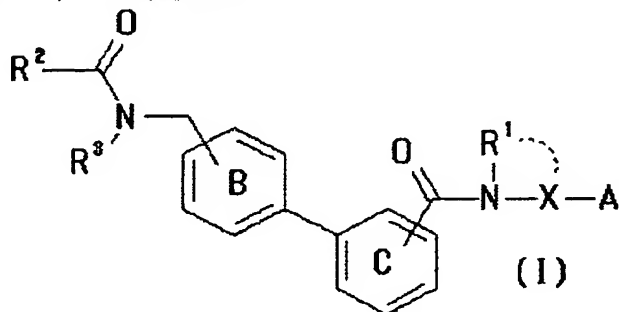
[式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

40

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用。

【請求項34】ソマトスタチン受容体調節剤を製造するための、式(I)

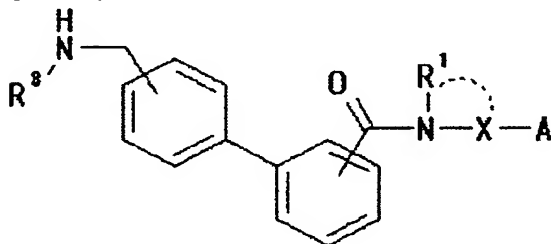
【化22】



[式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が 1 ~ 12 のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。] で表される化合物またはその塩の使用。

【請求項 35】 (i) 式

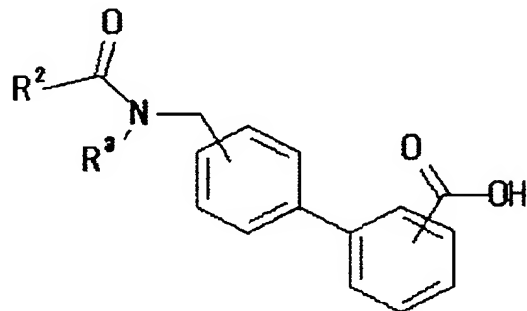
【化 23】



[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩と、式 R^2 COOH [式中、 R^2 は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体とを反応させるまたは、

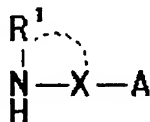
(ii) 式

【化 24】



[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体と、式

【化 25】



[式中、各記号は請求項 1 記載と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は GPR14 拮抗作用

またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規ビフェニル化合物またはその塩及びそれらの用途に関する。

【0002】

【従来の技術】 ウロテンシン II は強力な血管収縮作用を有するペプチドホルモンの一つとして発見され、哺乳動物の動脈に対して現在知られている最も強力な血管収縮物質であるエンドセリンをはるかに上回る血管収縮作用を有することが明らかになっている。又、ウロテンシン II の受容体は、オーファン受容体の一つである GPR14 蛋白であることも明らかになっている [Nature, 401 巻 282 頁 (1999 年)]。一方、ソマトスタチンは成長ホルモンの分泌を強力に抑制する因子として、ヒツジの視床下部組織から単離同定された 14 個のアミノ酸からなるペプチド (SST-14) である。現在は 28 個のアミノ酸からなるソマトスタチン (SST-28) も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自立神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広く分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。ソマトスタチンの受容体としては、現在までに 1 型ないし 5 型 (SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5) が知られており、それぞれ異なった発現を示すことが認められている。

[1. ライフサイエンス (Life Science)、第 57 巻、13 号、1249 頁 (1995 年)]

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6, pp. 1789-1793

3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996

4. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, 51, 139-144

5. Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8 (7): 855-870

ソマトスタチン受容体調節作用を有する化合物としては、ペプチド性化合物として、Life Science, 31, 1133-1140 (1982)、Nature, 292, 55-58 (1981) などに記載の化合物が挙げられ、非ペプチド性化合物としては、特開 2000-191615、特開 2000-191648、特開 2000-226373、特開平 11-209356 などに記載の化合物が挙げられる。ソマトスタチン受容体調節作用を有する、ビフェニルを構造中に含む化合物として特開 2000-226373 などに記載の化合物が挙げられる。また、ビフェニル化合物としては、例えば、特開平 6-107649 に 5-HT (セロトニン) レセプター拮抗作用を有するビフェニル化合物が開示され、その実施例 10 には、4'-[[(メトキシアセチル)メチルアミノ]メチル]-N-[4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]

31

ル) - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミド塩酸塩が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】ウロテンシンIIの受容体GPR14の拮抗薬は、新たな血管作用薬（例、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療薬など）として開発されることが期待できるが、そのような拮抗薬に関する報告は未だなされていない。本発明は、GPR14 拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規ビフェニルまたはその塩；並びにGPR14 拮抗作用に基づいて、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞、心不全などの予防・治療剤として有用な血管作用剤、特に血管収縮抑制剤を提供するものである。また、ソマトスタチン受容体機能調節作用に基づいて糖尿病、肥満、糖尿病合

32

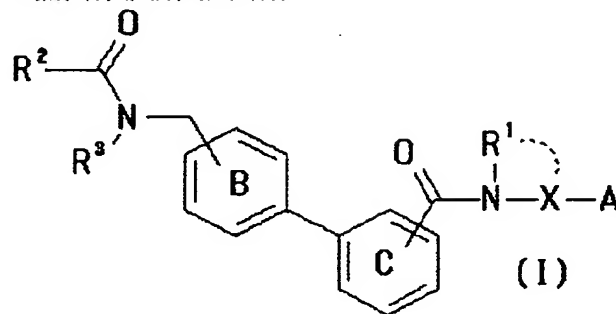
併症、難治性下痢、緑内障、先端巨大症、うつ、または腫瘍等の予防または治療剤を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、GPR14 拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式（I）で表される化合物またはその塩（以下、化合物（I）と称することがある）が、優れたGPR14 拮抗作用またはソマトスタチン受容体機能調節作用を示すことを見出し、これに基づいて本発明を完成した。すなわち、本発明は、

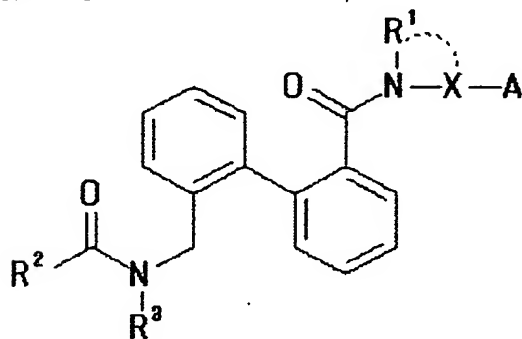
(1) 式（I）

【化26】



〔式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物（但し、式

【化27】



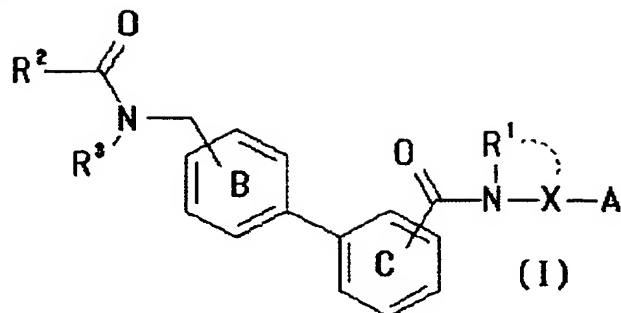
〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4' - [[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] - N - [4-メトキシ-3- (4-メチル-1-ピペラジニル) フェニル] - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミドを除く) またはその塩；

(2) 式（I）

【化28】

33

34

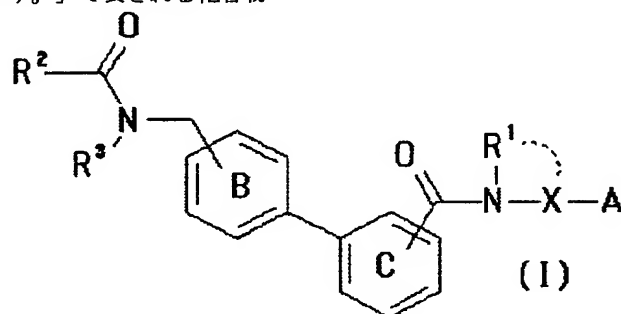


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物

(但し、 $4' - [[(メトキシアセチル) メチルアミノ] メチル] - N - [4 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミドを除く) またはその塩;$

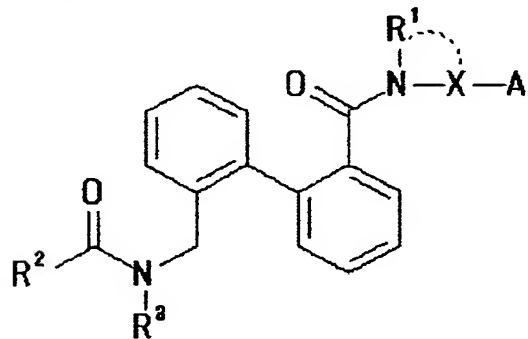
(3) 式 (I)

〔化29〕



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～8のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 および R^3 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。(但し、式

〔化30〕



〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物を除く) 〕で表される前記 (2) 記載の化合物;

(4) R^1 が (1) 水素原子、(2) (1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキソ、(5')水酸基、(6')チオール、(7') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16') $C_7 - 10$ アラルキルオキシカルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(30') C

。-₁。アリール〔このC₆-₁。アリールは、(1[°])ハロゲン、(2[°])ニトロ、(3[°])シアノ、(4[°])水酸基、(5[°])チオール、(6[°])C₁-₄アルキルチオ、(7[°])アミノ、(8[°])モノC₁-₄アルキルアミノ、(9[°])ジC₁-₄アルキルアミノ、(10[°])テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11[°])フェニル-C₁-₄アルキル、(12[°])C₃-₇シクロアルキル、(13[°])カルボキシル基、(14[°])C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(15[°])C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(16[°])カルバモイル、(17[°])モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(18[°])ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(19[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(20[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(21[°])C₁-₄アルキレンジオキシ、(22[°])ホルミル、(23[°])C₂-₄アルカノイル、(24[°])C₁-₄アルキルスルホニル、(25[°])C₁-₄アルキルスルフィニル、(26[°])スルファモイル、(27[°])モノC₁-₄アルキルスルファモイル、(28[°])ジC₁-₄アルキルスルファモイル、(29[°])5～6員の芳香族環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい〕または(31[°])酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1[°])ハロゲン、(2[°])ニトロ、(3[°])シアノ、(4[°])オキソ、(5[°])水酸基、(6[°])チオール、(7[°])C₁-₄アルキルチオ、(8[°])アミノ、(9[°])モノC₁-₄アルキルアミノ、(10[°])ジC₁-₄アルキルアミノ、(11[°])テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12[°])フェニル-C₁-₄アルキル、(14[°])C₃-₇シクロアルキル、(15[°])カルボキシル、(16[°])C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(17[°])C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(18[°])カルバモイル、(19[°])モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(20[°])ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(21[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(22[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(23[°])C₁-₄アルキレンジオキシ、(24[°])ホルミル、(25[°])C₂-₄アルカノイル、(26[°])C₁-₄アルキルスルホニル、(27[°])C₁-₄アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕(以下、置換基A群と略記する)から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₁-₁。アルキル、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃-₈シクロアルキル、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂-₁。アルケニル、(5)前記置換基A群

から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₃-₈シクロアルケニル、(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₂-₁。アルキニル、(7)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-₁。アリール、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいC₆-₁。アリール-C₁-₄アルキル、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC₆-₁。アリール-C₁-₄アルキル、(10)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC₆-₁。アリール-C₁-₄アルキル、(11)式-X'''-G-(CH₂)_n-J〔式中、X'''はC₁-₄アルキレンまたはC₂-₄アルケニレンを示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a)C₆-₁。アリール〔このC₆-₁。アリールは(1[°])ハロゲン、(2[°])ニトロ、(3[°])シアノ、(4[°])水酸基、(5[°])チオール、(6[°])C₁-₄アルキルチオ、(7[°])アミノ、(8[°])モノC₁-₄アルキルアミノ、(9[°])ジC₁-₄アルキルアミノ、(10[°])テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11[°])フェニル-C₁-₄アルキル、(12[°])C₃-₇シクロアルキル、(13[°])カルボキシル、(14[°])C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(15[°])C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(16[°])カルバモイル、(17[°])モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(18[°])ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(19[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルキル、(20[°])ハロゲン原子またはC₁-₄アルコキシで置換されていてもよいC₁-₄アルコキシ、(21[°])C₁-₄アルキレンジオキシ、(22[°])ホルミル、(23[°])C₂-₄アルカノイル、(24[°])C₁-₄アルキルスルホニル、(25[°])C₁-₄アルキルスルフィニル、(26[°])スルファモイル、(27[°])モノC₁-₄アルキルスルファモイル、(28[°])ジC₁-₄アルキルスルファモイル、(29[°])C₆-₁。アリール〔このC₆-₁。アリールは、(1[°]')ハロゲン、(2[°]')ニトロ、(3[°]')シアノ、(4[°]')水酸基、(5[°]')チオール、(6[°]')C₁-₄アルキルチオ、(7[°]')アミノ、(8[°]')モノC₁-₄アルキルアミノ、(9[°]')ジC₁-₄アルキルアミノ、(10[°]')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11[°]')フェニル-C₁-₄アルキル、(12[°]')C₃-₇シクロアルキル、(13[°]')カルボキシル基、(14[°]')C₁-₄アルコキシ-カルボニル、(15[°]')C₇-₁。アラルキルオキシ-カルボニル、(16[°]')カルバモイル、(17[°]')モノC₁-₄アルキルカルバモイル、(18[°]')ジC₁-₄アルキルカルバモイル、(19[°]')ハロゲン原子

または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(22'')ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(24'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(28'')ジ $C_1 - 4$ アルキルスルファモイル、(29'')5～6員の芳香族単環式複素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] または(30'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基〔これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16'') $C_7 - 10$ アラキルオキシカルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕 (以下、置換基B群と略記する) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕を示す] で表される基または(12)式 $-X''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_0 - 1$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グア

ニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、Xが(1) $-(CH_2)_{f1}-$ ($f1$ は1～12の整数を示す。)、(2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって0～11の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は0～11である。 X^1 はNH、O、S、SOまたは SO_2 を示す) または(3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$ 、 $h2$ および $h3$ は同一または異なって0～10の整数を示す。但し、 $h1$ 、 $h2$ および $h3$ の和は0～10である。 X^1 および X^2 はそれぞれNH、O、S、SOまたは SO_2 を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、Aが(1)(a)(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16'') $C_7 - 10$ アラキルオキシカルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基(以下、置換基C群と略記する)を1～3個有していてもよい $C_1 - 10$ アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 10$ シクロアルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルケニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_0 - 10$ シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 10$ アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_0 - 10$ アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_0 - 10$ アリール $C_1 - 10$ アルキル、(h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ $C_0 - 10$ アリール $C_1 - 10$ アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ $C_0 - 10$ アリール $C_1 - 10$ アルキル、(j)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を

少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 $C_1 - 1$ 。アルキルカルボニル、 $C_3 - 3$ 。シクロアルキルカルボニル、 $C_2 - 1$ 。アルケニルカルボニル、 $C_3 - 3$ 。シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 - 1$ 。アルキニルカルボニル、 $C_6 - 1$ 。アリールカルボニル、 $C_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルカルボニル、ジC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルカルボニル、トリC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルカルボニル、 $C_1 - 1$ 。アルキルスルホニル、 $C_3 - 3$ 。シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - 1$ 。アルケニルスルホニル、 $C_3 - 3$ 。シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 - 1$ 。アルキニルスルホニル、 $C_6 - 1$ 。アリールスルホニル、 $C_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルスルホニル、ジC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルスルホニルまたはトリC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノまたは(2)(a)ハロゲン、(b)ニトロ、(c)シアノ、(d)水酸基、(e)チオール、(f)アミノ、(g)カルボキシル、(h)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 。アルキル、(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ 。アルコキシ、(j)ホルミル、(k) $C_2 - 4$ 。アルカノイル、(l) $C_1 - 4$ 。アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3個有していてもよい環状アミノまたは(3)窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を1ないし4個含んでいてもよい5～8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2～3個の環が縮合した環から水素原子1個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）であり、 R^2 が(1)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 1$ 。アルキル、(2)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 3$ 。シクロアルキル、(3)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ 。アルケニル、(4)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 3$ 。シクロアルケニル、(5)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ 。アルキニル、(6)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ 。アリール、(7)前記置換基A群から選ば

る置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(8)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(9)前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(10)式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X'' は $C_1 - 4$ 。アルキレンまたは $C_2 - 4$ 。アルケニレンを示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) $C_6 - 1$ 。アリール（この $C_6 - 1$ 。アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）を示す]、(11)式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ 。アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) $C_6 - 1$ 。アリール（この $C_6 - 1$ 。アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい）、(d) $-O-$ 、(e) $-S-$ 、(f) $-CO-NH-$ または(g) $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表される基または(12)(a)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 1$ 。アルキル、(b)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 3$ 。シクロアルキル、(c)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ 。アルケニル、(d)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 3$ 。シクロアルケニル、(e)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ 。アルキニル、(f)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ 。アリール、(g)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(h)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(i)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリC $_6 - 1$ 。アリール- $C_1 - 1$ 。アルキル、(j)前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 $C_1 - 1$ 。アルキルカ

ルボニル、 $C_3 -$ 。シクロアルキルカルボニル、 $C_2 -$ 。アルケニルカルボニル、 $C_3 -$ 。シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 -$ 。アルキニルカルボニル、 $C_6 -$ 。アリールカルボニル、 $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルカルボニル、ジ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルカルボニル、トリ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルカルボニル、 $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、 $C_3 -$ 。シクロアルキルスルホニル、 $C_2 -$ 。アルケニルスルホニル、 $C_3 -$ 。シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 -$ 。アルキニルスルホニル、 $C_6 -$ 。アリールスルホニル、 $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、ジ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルスルホニルまたはトリ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキルスルホニルから選ばれるアシル

(このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(1)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニル基またはスルホニル基に結合してなるアシル (このアシルは前記置換基C群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基であり、 R^3 が (1) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 -$ 。アルキル、(2) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルキル、(3) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 -$ 。アルケニル、(4) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 -$ 。シクロアルケニル、(5) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 -$ 。アルキニル、(6) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 -$ 。アリール、(7) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキル、(8) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいジ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキル、(9) 前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ $C_6 -$ 。アリール- $C_1 -$ 。アルキル、(10) 式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X''' は $C_1 -$ 。アルキレンまたは $C_2 -$ 。アルケニレンを示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) $C_6 -$ 。アリール基 (この $C_6 -$ 。アリール基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) を示す] で表される基または (11) 式

$-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、前記置換基A群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 -$ 。アルキレンを示し、Lは(a)結合手、(b) $C_6 -$ 。アリール (この $C_6 -$ 。アリールは、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) または(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基 (この芳香族複素環基は、前記置換基B群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい) 、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である前記 (1) 記載の化合物;

(5) R^1 が (1) 水素原子、(2) (1')ハロゲン原子、(2')ニトロ、(3')シアノ、(4')オキシ、(5')水酸基、(6')チオール、(7') $C_1 -$ 。アルキルチオ、(8')アミノ基、(9')モノ $C_1 -$ 。アルキルアミノ、(10')ジ $C_1 -$ 。アルキルアミノ、(11')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキシ-1-ピロリジン、2-オキシ-1-ピペリジンから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12')フェニル- $C_1 -$ 。アルキル、(13') $C_3 -$ 。シクロアルキル、(14')カルボキシル、(15') $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル、(16') $C_7 -$ 。アラキルオキシカルボニル、(17')カルバモイル、(18')モノ $C_1 -$ 。アルキルカルバモイル、(19')ジ $C_1 -$ 。アルキルカルバモイル、(20')ハロゲン原子または $C_1 -$ 。アルコキシで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルキル、(21')ハロゲン原子または $C_1 -$ 。アルコキシで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルコキシ、(22') $C_1 -$ 。アルキレンジオキシ、(23')ホルミル、(24') $C_2 -$ 。アルカノイル、(25') $C_1 -$ 。アルキルスルホニル、(26') $C_1 -$ 。アルキルスルフィニル、(27')スルファモイル、(28')モノ $C_1 -$ 。アルキルスルファモイル、(29')ジ $C_1 -$ 。アルキルスルファモイル、(30') $C_6 -$ 。アリール [この $C_6 -$ 。アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、(6'') $C_1 -$ 。アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モノ $C_1 -$ 。アルキルアミノ、(9'')ジ $C_1 -$ 。アルキルアミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(11'')フェニル- $C_1 -$ 。アルキル、(12'') $C_3 -$ 。シクロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'') $C_1 -$ 。アルコキシカルボニル、(15'') $C_7 -$ 。アラキルオキシカルボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノ $C_1 -$ 。アルキルカルバモイル、(18'')ジ $C_1 -$ 。アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子または $C_1 -$ 。アルコキシで置換されていてもよい $C_1 -$ 。アルキル、(20'')ハロ

ゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジ
 オキシ、(22'')ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、
 (24'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アル
 キルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$ アル
 キルスルファモイル、(28'')ジ $C_1 - 4$ アル
 キルスルファモイル、(29'') 5～6員の芳香族単環式複
 素環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] また
 は(31')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ば
 れたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～
 8 員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳
 香族複素環基 [これらの複素環基は(1'')ハロゲン、(2'')
 ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チ
 オール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')
 モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキ
 ルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、
 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、
 イミダゾールから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、(1
 2'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(14'') $C_3 - 7$ シクロ
 アルキル、(15'')カルボキシル、(16'') $C_1 - 4$ アルコ
 キシーカルボニル、(17'') $C_7 - 1$ アラルキルオキシ-
 カルボニル、(18'')カルバモイル、(19'')モノ $C_1 - 4$ アル
 キルカルバモイル、(20'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバ
 モイル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシ
 で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(22'')ハロ
 ゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい
 $C_1 - 4$ アルコキシ、(23'') $C_1 - 4$ アルキレンジ
 オキシ、(24'')ホルミル、(25'') $C_2 - 4$ アルカノイル、
 (26'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(27'') $C_1 - 4$ アル
 キルスルフィニルから選ばれる置換基を 1～3 個有して
 いてもよい] (以下、置換基 D 群と略記する) から選ば
 れる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_1 - 1$ アル
 キル、(3) 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～
 3 個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(4)
 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有してい
 てもよい $C_2 - 1$ アルケニル、(5) 前記置換基 D 群
 から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_3 - 8$
 シクロアルケニル、(6) 前記置換基 D 群から選
 ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい $C_2 - 1$ アル
 キニル、(7) 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を
 1～3 個有していてもよい $C_6 - 1$ アリール、(8)
 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有してい
 てもよい $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、
 (9) 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有
 していてもよいジ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキ
 ル、(10) 前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～
 3 個有していてもよいトリ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$
 $C_1 - 6$ アルキル、(11) 式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式
 中、 X'' は $C_1 - 4$ アルキレンまたは $C_2 - 4$ アルケニ
 レンを示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH

-CO-を示し、n は 0～3 の整数を示し、J は (a) C
 $6 - 1$ アリール [この $C_6 - 1$ アリールは(1'')ハロ
 ゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオ
 ール、(6'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モ
 ノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(9'')ジ $C_1 - 4$ アルキルア
 ミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ
 リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミ
 ダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペ
 リジニルから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、(11'')フ
 ェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(12'') $C_3 - 7$ シクロアル
 キル、(13'')カルボキシル、(14'') $C_1 - 4$ アルコキシ-
 カルボニル、(15'') $C_7 - 1$ アラルキルオキシ-カル
 ボニル、(16'')カルバモイル、(17'')モノ $C_1 - 4$ アルキ
 ルカルバモイル、(18'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイ
 ル、(19'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置
 換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(20'')ハロゲン
 原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい
 $C_1 - 4$ アルコキシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジ
 オキシ、(22'')ホルミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(2
 4'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アルキ
 ルスルフィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$ アル
 キルスルファモイル、(28'')ジ $C_1 - 4$ アル
 キルスルファモイル、(29'') $C_6 - 1$ アリール [この
 $C_6 - 1$ アリールは、(1'')ハロゲン、(2'')ニト
 ロ、(3'')シアノ、(4'')水酸基、(5'')チオール、
 (6'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(7'')アミノ、(8'')モ
 ノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(9'')ジ $C_1 - 4$ アルキル
 アミノ、(10'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、
 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、
 イミダゾールから選ばれる 5～6 員の環状アミノ、(1
 1'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(12'') $C_3 - 7$ シ
 クロアルキル、(13'')カルボキシル基、(14'') $C_1 - 4$ アル
 コキシ-カルボニル、(15'') $C_7 - 1$ ア
 ラルキルオキシ-カルボニル、(16'')カルバモイル、
 (17'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(18'')ジ
 $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ハロゲン原子
 または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$
 アルキル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$
 アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコ
 キシ、(21'') $C_1 - 4$ アルキレンジ
 オキシ、(22'')ホル
 ミル、(23'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(24'') $C_1 - 4$
 アルキルスルホニル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスル
 フィニル、(26'')スルファモイル、(27'')モノ $C_1 - 4$
 アルキルスルファモイル、(28'')ジ $C_1 - 4$ アルキ
 ルスルファモイル、(29'') 5～6 員の芳香族単環式複素
 環基から選ばれる置換基で置換されていてもよい] また
 は(30')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ば
 れたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8
 員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳
 香族複素環基 [これらの複素環基は(1'')ハロゲン、

(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チオール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16'') $C_7 - 1$ アラールカルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] (以下、置換基E群と略記する) から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい] または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕を示す] で表される基または(12)式 $-X''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'' は結合手、前記置換基D群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、Lは(a)結合手、(b)前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基〔この芳香族複素環基は、前記置換基E群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい〕、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または(g)-NH-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基であり、Xが(1) $-(CH_2)_{f1} - (f1は1～8の整数を示す。)$ 、(2) $-(CH_2)_{g1} - X^1 - (CH_2)_{g2} - (g1およびg2は同一または異なって0～7の整数を示す。但し、g1とg2との和は0～7である。X^1はNH, O, S, SOまたはSO_2を示す) または(3) $-(CH_2)_{h1} - X^1 - (CH_2)_{h2} - X^2 - (CH_2)_{h3} - (h1, h2およびh3は同一または異なって0～6の整数を示す。但し、h1, h2およびh3の和は0～6である。X^1およびX^2はそれぞれNH, O, S, SOまたはSO_2を示す。但し、h2が0のとき、X^1およびX^2の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)$ の飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基であり、Aが(1)(a)(1'')ハロゲン、(2'')ニトロ、(3'')シアノ、(4'')オキソ、(5'')水酸基、(6'')チ$

オール、(7'') $C_1 - 4$ アルキルチオ、(8'')アミノ、(9'')モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(10'')ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、(11'')テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる5～6員の環状アミノ、(12'')フェニル- $C_1 - 4$ アルキル、(13'') $C_3 - 7$ シクロアルキル、(14'')カルボキシル、(15'') $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、(16'') $C_7 - 1$ アラールカルボニル、(17'')カルバモイル、(18'')モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(19'')ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、(20'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、(21'')ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ、(22'') $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ、(23'')ホルミル、(24'') $C_2 - 4$ アルカノイル、(25'') $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、(26'') $C_1 - 4$ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 (以下、置換基F群と略記する) を1～3個有していてもよい $C_1 - 1$ アルキル、(b)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルキル、(c)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ アルケニル、(d)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_3 - 8$ シクロアルケニル、(e)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_2 - 1$ アルキニル、(f)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ アリール、(g)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(h)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(i)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいトリ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキル、(j)前記置換基F群から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基、(k)ホルミル、 $C_1 - 1$ アルキルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルカルボニル、 $C_2 - 1$ アルケニルカルボニル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルカルボニル、 $C_2 - 1$ アルキニルカルボニル、 $C_6 - 1$ アリールカルボニル、 $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、ジ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、トリ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 1$ アルキルスルホニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキルスルホニル、 $C_2 - 1$ アルケニルスルホニル、 $C_3 - 8$ シクロアルケニルスルホニル、 $C_2 - 1$ アルキニルスルホニル、 $C_6 - 1$ アリールスルホニル、 $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、ジ $C_6 - 1$ アリール- $C_1 - 6$ アルキルス

ルホニルまたはトリ C₆-₁、アリール-C₁-₁。アルキルスルホニルから選ばれるアシル（このアシルは前記置換基 F 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）または (1) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基がカルボニルまたはスルホニルに結合してなるアシル（このアシルは前記置換基 F 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）から選ばれる置換基を 1～2 個有していてもよいアミノまたは

(2) (a) ハロゲン、(b) ニトロ、(c) シアノ、(d) 水酸基、(e) チオール、(f) アミノ、(g) カルボキシル、(h) ハロゲン化されていてもよい C₁-₄ アルキル、(i) ハロゲン化されていてもよい C₁-₄ アルコキシ、(j) ホルミル、(k) C₂-₄ アルカノイル、(l) C₁-₄ アルキルスルホニルから選ばれる置換基を、1～3 個有していてもよい環状アミノまたは (3) 窒素原子を 1 個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を 1 ないし 4 個含んでいてもよい 5～8 員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった 2～3 個の環が縮合した環から水素原子 1 個を除いて形成される基（この複素環基は前記置換基 F 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）であり、R² および R³ が (1) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₁-₁。アルキル、(2) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₃-₃。シクロアルキル、(3) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₂-₁。アルケニル、

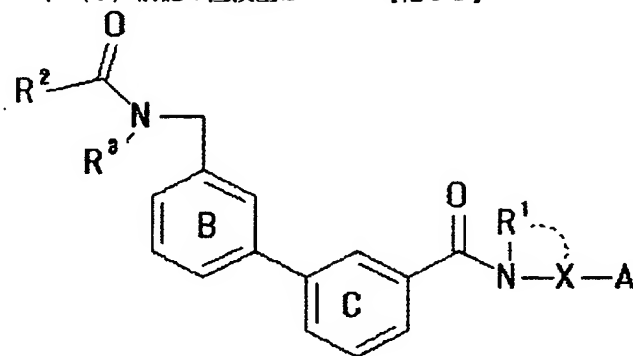
(4) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₃-₃。シクロアルケニル、(5) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₂-₁。アルキニル、(6) 前記の置換基 D

群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₆-₁。アリール、(7) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₆-₁。アリール-C₁-₁。アルキル、(8) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよいジ C₆-₁。アリール-C₁-₁。アルキル、(9) 前記の置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよいトリ C₆-₁。アリール-C₁-₁。アルキル、(10) 式 -

X''-G-(CH₂)_n-J [式中、X'' は C₁-₄。アルキレンまたは C₂-₄。アルケニレンを示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または -NH-CO-を示し、n は 0～3 の整数を示し、J は (a) C₆-₁。アリール（この C₆-₁。アリールは、前記の置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）または (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記の置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）を示す] または (11) 式 -X'''-L-(CH₂)_n-M [式中、X''' は結合手、前記置換基 D 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい C₁-₄。アルキレンを示し、L は (a) 結合手、(b) C₆-₁。アリール（この C₆-₁。アリールは、前記の置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）または (c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5～8 員の芳香族複素環基（この芳香族複素環基は、前記の置換基 E 群から選ばれる置換基を 1～3 個有していてもよい）、(d) -O-、(e) -S-、(f) -CO-NH-または (g) -NH-CO-を示し、n は 0～3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基である前記 (2) 記載の化合物；

(6) 式

【化 31】



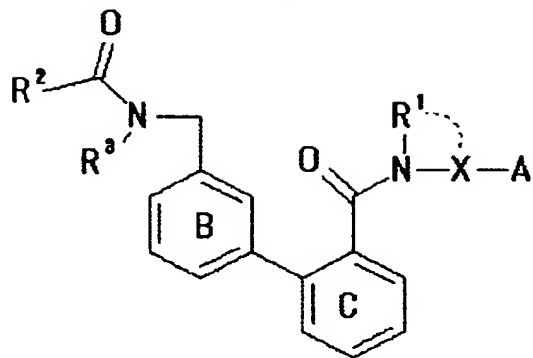
【式中、各記号は前記 (2) 記載と同意義を示す。】で表される化合物またはその塩；

(7) 式

【化 32】

49

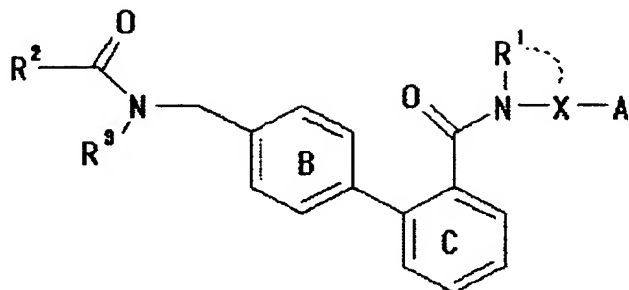
50



[式中、各記号は前記 (2) 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩；

(8) 式

【化 33】



[式中、各記号は前記 (2) 記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩；

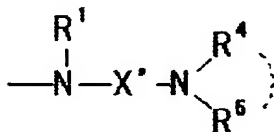
(9) 式

【化 34】



で表される基が式

【化 35】



[式中、R¹ は (1) 水素原子、(2) C₁-₁。アルキル、(3) C₃-₈。シクロアルキル、(4) C₂-₁。アルケニル、(5) C₃-₈。シクロアルケニル、(6) C₂-₁。アルキニル、(7) C₆-₁₄。アリール、(8) C₆-₁₄。アリール-C₁-₆。アルキル、(9) ジC₆-₁₄。アリール-C₁-₆。アルキル、(10) トリC₆-₁₄。アリール-C₁-₆。アルキル、(11) 式 -X''-G-(CH₂)_n-J [式中、X'' は C₁-₄ アルキレン基または C₂-₄ アルケニレン基を示し、G は結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または -NH-CO-を示し、n は 0~3 の整数を示し、J は (a) C₆-₁₄ アリールまたは (b) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基を示す] で表される基または (1

2) 式 -X'''-L-(CH₂)_n-M [式中、X''' は結合手、C₁-₄ アルキレン基を示し、L は (a) 結合手、(b) C₆-₁。アリール、(c) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種を少なくとも 1 個含む 5~8 員の芳香族複素環基、(d)-O-、(e)-S-、(f)-CO-NH-または (g)-NH-CO-を示し、n は 0~3 の整数を示し、M はアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基

30 で示し、X' は C₁-₆。アルキレンを示し、R⁴ および R⁵ はそれぞれ水素原子または C₁-₆。アルキル (この C₁-₆。アルキルは、(i) ハロゲン、(ii) ニトロ、(iii) シアノ、(iv) 水酸基、(v) チオール、(vi) C₁-₄ アルキルチオ、(vii) アミノ、(viii) モノ C₁-₄ アルキルアミノ、(ix) ジ C₁-₄ アルキルアミノ、(x) テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールから選ばれる 5~6 員の環状アミノ、(xi) カルボキシル、(xii) C₁-₄ アルコキシカルボニル、(xiii) C₇-₁。アラ

40 ルキルオキシカルボニル、(xiv) カルバモイル、(xv) モノ C₁-₄ アルキルカルバモイル、(xvi) ジ C₁-₄ アルキルカルバモイル、(xvii) ハロゲン原子または C₁-₄ アルコキシで置換されていてもよい C₁-₄ アルキル、(xviii) ハロゲン原子または C₁-₄ アルコキシで置換されていてもよい C₁-₄ アルコキシ、(xix) C₁-₄ アルキレンジオキシ、(xx) フェニル-C₁-₄ アルキル、(xxi) C₃-₇ シクロアルキル、(xxii) ホルミル、(xxiii) C₂-₄ アルカノイル、(xxiv) C₁-₄ アルキルスルホニルまたは (xxv) C₁-₄ アルキルスルフィニルから選ばれる置換基 1~3 個をそれぞれ有してい

50

てもよい)を示し、 R^4 と R^5 は結合して隣接する窒素原子と共に3～8員環の環状アミノ基を形成してもよい]で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(10) R^4 および R^5 がともに水素原子である前記

(9)記載の化合物;

(11) R^4 および R^5 が結合して3～8員の飽和含窒素複素環を形成する前記(9)記載の化合物;

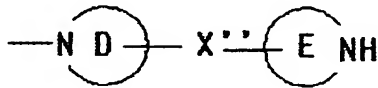
(12)式

【化36】



で表される基が式

【化37】



[式中、 X''' は結合手または C_1-4 アルキレンを、D環およびE環はそれぞれ飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(13) R^2 が式 $-X'''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X''' は C_1-4 アルキレン基または C_2-4 アルケニレン基を示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Jは(a) $C_6-1,4$ アリール基(この $C_6-1,4$ アリール基は、(i)ハロゲン、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル、(iv)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルコキシまたは(v)スルファモイルから選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す]で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(14) R^2 が式 $-X''''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X'''' は結合手、 C_1-4 アルキレン基を示し、Lは、(a)結合手、(b) $C_6-1,4$ アリール、(c)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基、(d) $-O-$ 、(e) $-S-$ 、(f) $-CO-NH-$ または(g) $-NH-CO-$ を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表

される基を示す前記(2)記載の化合物;

(15) R^3 が式 $-(CH_2)_p-T$ [式中、pは1～6の整数を示し、Tは(a) $C_6-1,4$ アリール(この $C_6-1,4$ アリールは、(i)ハロゲン、(ii)水酸基、(iii)フェニル C_1-4 アルキル、(iv)カルボキシル、(v) C_1-4 アルコキシカルボニル、(vi)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル、(vii)ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ、(viii) C_1-4 アルキレンジオキシ、(ix)スルファモイル、(x) C_1-4 アルキルスルファモイル、(xi)ジ C_1-4 アルキルスルファモイルまたは(xii)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい)または(b)酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5～8員の芳香族複素環基を示す]で表される基を示す前記(2)記載の化合物;

(16) Tが水酸基、スルファモイル、 C_1-4 アルキルスルファモイルまたはジ C_1-4 アルキルスルファモイルで置換されたフェニル基である前記(14)記載の化合物;

(17) $3'-\{[2-[4-(\text{アミノスルホニル})\text{フェニル}]エチル](4-フェニルブタノイル)アミノ\}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩;$

(18) $3'-\{[2-[4-(\text{アミノスルホニル})\text{フェニル}]エチル][(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ\}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドまたはその塩;$

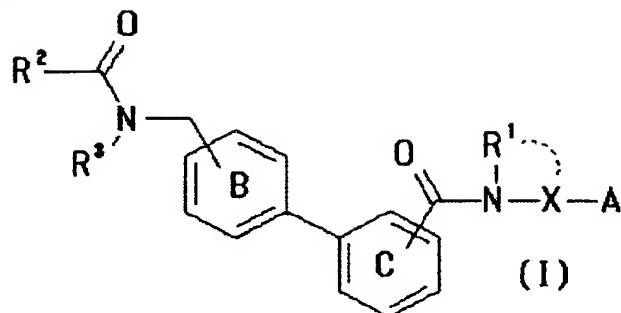
(19) $N-(2-アミノエチル)-3'-\{[3-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル]ベンゾイル\}(1-ナフチルメチル)アミノ\}メチル-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩;$

(20) $N-(2-アミノエチル)-3'-\{[4-(\text{アミノスルホニル})\text{ベンゾイル\}(1-ナフチルメチル)アミノ\}メチル-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドまたはその塩;$

(21) 前記(1)または(2)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ;

(22)式(I)

【化38】



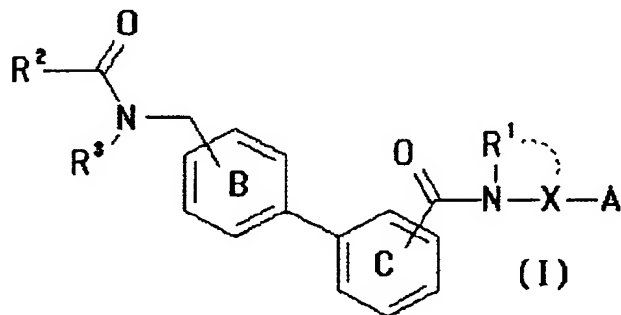
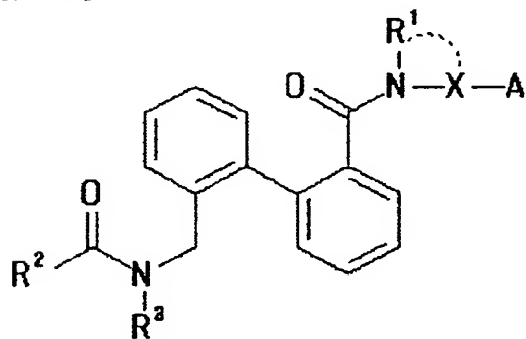
〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物（但し、式【化39】

〔式中、記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物および4'-〔〔(メトキシアセチル)メチルアミノ〕メチル〕- N -〔4-メトキシ-3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル〕-2'-メチル-(1,1'-ビフェニル)-4-カルボキサミドを除く)またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

(23) 式 (I)

【化40】

20



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

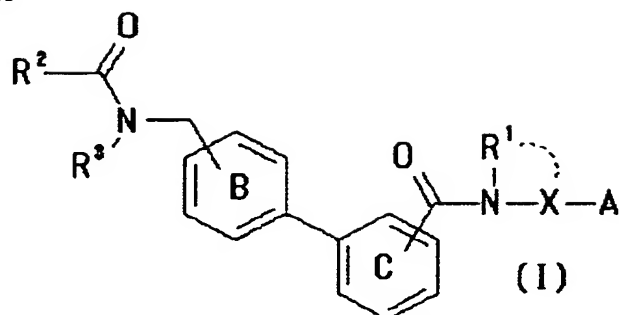
てもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるGPR14拮抗剤；

(24) 式 (I)

【化41】

55

56

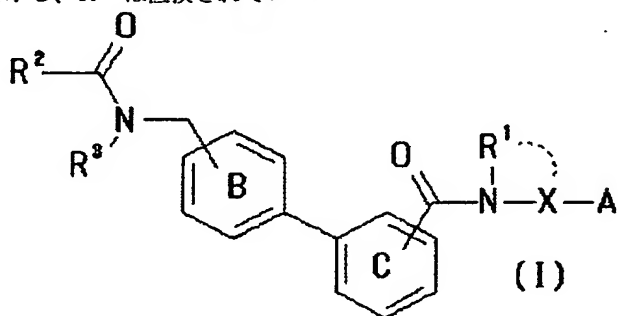


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる血管収縮抑制剤；

(25) 式 (I)

【化42】

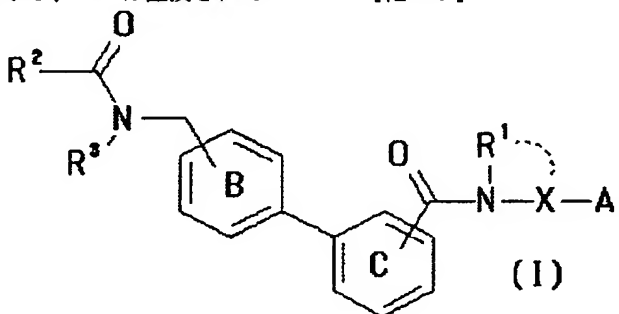


〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなる高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞または心不全の予防・治療剤；

(26) 式 (I)

【化43】



〔式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換

されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。〕で表される化合物またはその塩もしくはそのプロドラッグを含有してなるソマトスタチン受容体機能調節剤；

(27) ソマトスタチン受容体作動薬である前記 (2

57

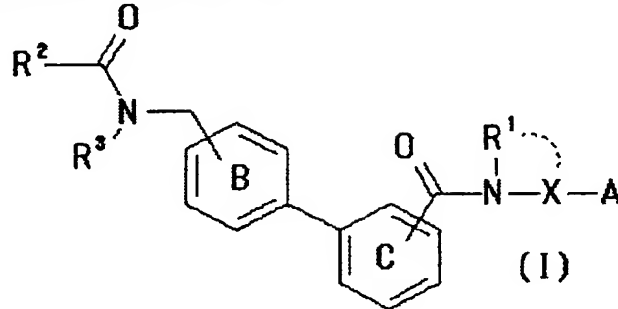
- 6) 記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；
 (28) ソマトスタチン受容体拮抗薬である前記 (26) 記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；
 (29) ソマトスタチン5型受容体機能調節剤である前記 (26) 記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；
 (30) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症、中枢性疾患、消

58

化器性疾患、緑内障、先端巨大症または腫瘍の予防・治療剤である前記 (26) 記載のソマトスタチン受容体機能調節剤；

(31) 哺乳動物に対して式 (I)

【化44】

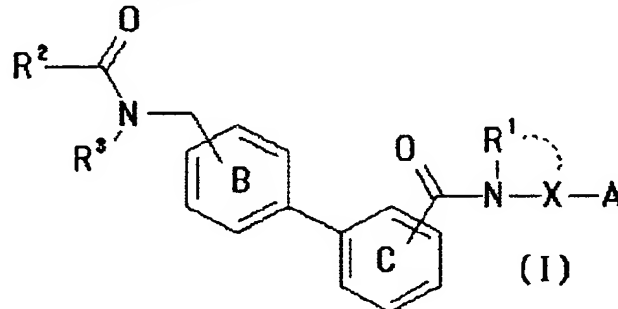


[式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするGPR14拮抗方法；

(32) 哺乳動物に対して式 (I)

【化45】

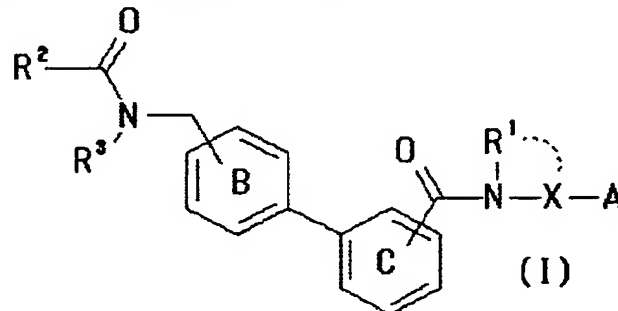


[式中、R¹ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、R¹ およびXは結合して環を形成していてもよく、Aは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R² は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R³ は置換されてい

てもよい炭化水素基を示し、B環およびC環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能調節方法；

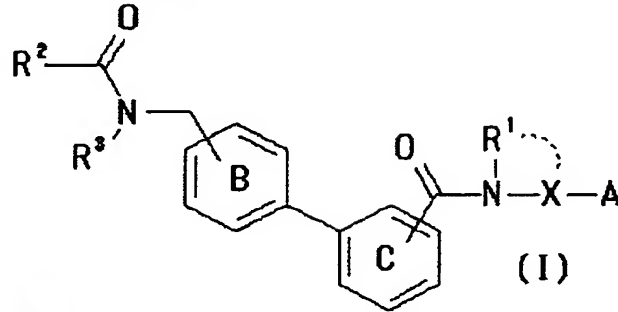
(33) GPR14拮抗剤を製造するための、式 (I)

【化46】



59

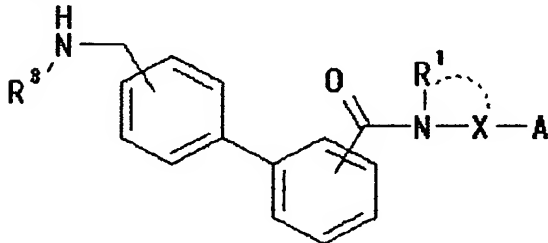
[式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されてい



[式中、 R^1 は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X は直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサーを示し、 R^1 および X は結合して環を形成していてもよく、 A は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^3 は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩の使用；

(35) (i) 式

【化48】



[式中、各記号は前記(1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式 $R^2 \text{ COOH}$ [式中、 R^2 は前記(1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体とを反応させるまたは、(ii) 式

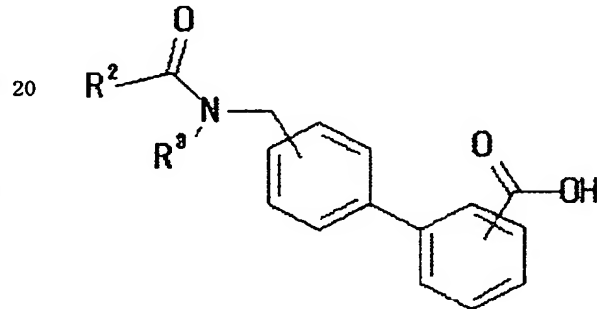
【化49】

60

てもよい炭化水素基を示し、 B 環および C 環はそれぞれさらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。]で表される化合物またはその塩の使用；

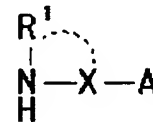
(34) ソマトスタチン受容体調節剤を製造するための、式(I)

【化47】



[式中、各記号は前記(1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩またはその反応誘導体と、式

【化50】



[式中、各記号は前記(1)記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする前記(1)記載の化合物またはその塩の製造法；などに関する。

【0005】本発明におけるGPR14拮抗作用とは、細胞膜上のGPR14蛋白へのリガンド(ウロテンシンIIなど)の結合を競合的または非競合的に阻害する作用のことを言う。本発明においては、かかるGPR14拮抗作用に基づいて、種々の血管作用(例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など)を発現する薬剤が提供されるが、なかでも、ウロテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用を減弱させる作用を示す血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。かかる血管収縮抑制剤は、種々の疾患の予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、心肥大、心筋梗塞、心

不全などの予防・治療剤、とりわけ、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。

【0006】上記式 (I) 中、B または C で示される「さらに置換されているもよいベンゼン環」とは、式 (I) において明示された置換基以外の置換基をさらに有しているもよいベンゼン環であることを示し、かかる置換基 (式 (I) において明示された置換基以外の置換基) としては、例えば、置換されているもよい炭化水素基、置換されているもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されているもよいアミノ基、式 $R^{\circ}-Y-$ で表される基 (式中、Y は酸素原子または酸化されているもよい硫黄原子 (例えば、S, S(O), S(O)₂ など) を、 R° は置換されているもよい炭化水素基または置換されているもよい複素環基を示す)、シアノ基、置換されているもよいアシル基、エステル化またはアミド化されているもよいカルボキシル基などが用いられる。

【0007】B または C で示される「さらに置換されているもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有しているもよい置換基としての「置換されているもよい炭化水素基」および R° で示される「置換されているもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級

(C_{1-4}) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成しているもよく ; さらに、該シクロアルキルは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ

[2. 2. 1] ヘプチル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ

[3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成しているもよい ;

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 (C_2-6) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~8 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 2~10 のアルキニル、好ましくは低級 (C_2-6) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの C_6-10 アリール、好ましくは C_6-10 アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アラルキル (例えば、1~3 個の C_6-10 アリールを有する C_{1-30} アルキル、好ましくは、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ; などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどの C_{1-4} アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

【0008】該炭化水素基は置換基を有しているもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、オキソ、水酸基、置換されているもよいチオール基 (例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されているもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、フェニル-低級 (C_{1-4}) アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、エステル化またはアミド化されているもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシ-カルボニル、低級 (C_{1-4}) アラルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されているもよい C_{1-4} アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されているもよい C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_2-4 アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

【0009】B または C で示される「さらに置換されているもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有しているもよい置換基としての「置換されているもよい複素環

基」および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種（好ましくは 1 ないし 2 種）を少なくとも 1 個（好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個）含む 5～8 員の芳香族複素環、飽和または不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）等から水素原子 1 個を除いて形成される基などが挙げられる。ここで「芳香族複素環」としては、5～8 員（好ましくは 5～6 員）の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラズリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピンなどの 5～8 員（好ましくは 5～6 員）の飽和または不飽和の単環式非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部または全部の二重結合が飽和した 5～8 員の非芳香族複素環などが挙げられる。

【0010】また、B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記した単環式複素環（単環式芳香族複素環および単環式非芳香族複素環）および 5～8 員の環状炭化水素（ C_5 -、シクロアルカン、 C_6 -、シクロアルケン、 C_7 -、シクロアルカジエンなどの 5～8 員（好ましくは 5～6 員）の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの 6 員の芳香族炭化水素；など）から選ばれる 2～3 個（好ましくは、2 個）の環が縮合して形成する縮合環から水素原子 1 個を除いて形成される基などであってもよく、これらの縮合環は飽和の縮合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れであってもよい。かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった 2 個の複素環（好ましくは、1 個の複素環と 1 個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異なった 2 個の芳香族複素環）が縮合した環；1 個の複素環と 1 個の同素環（好ましくは、1 個の複素環と 1 個のベンゼン環、

さらに好ましくは、1 個の芳香族複素環と 1 個のベンゼン環）が縮合した環；などが挙げられ、このような縮合環の具体例としては、例えば、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリンなどが挙げられる。B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記した B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

【0011】B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

【0012】B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」としては、後述の A で示される「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水素基」（前記した B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など）、「置換されていてもよい複素環基」（前記した B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など）および「置換されていてもよいアシル基」

（後述の B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など）から選ばれる置換基を 1～2 個有していてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアルキル（例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_1 - C_4 アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_1 - C_4 アルキルアミノ、ジ C_1 - C_4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5～6 員の環状アミノなど）、フェニル-低級（ C_1 - C_4 ）アルキル、 C_5 - C_7 シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、低級（ C_1 - C_4 ）アララルキルオ

キシールカルボニル、カルバモイル、モノC₁-。アルキルカルバモイル、ジC₁-。アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁-。アルコキシで置換されていてもよいC₁-。アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁-。アルキレンジオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-C(H₂-O-など)、ホルミル、C₂-。アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-。アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁-。アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁-。アルキル、好ましくは低級(C₁-。)アルキルなどを1~2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

【0013】また、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁-。アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁-。アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂-。アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-。アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0014】BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化

水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものが挙げられるが、好適な例として、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC₁-。アルキル、好ましくは低級(C₁-。)アルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃-。シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C₂-。)アルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの

(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、

(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁-。アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-。アルキルアミノ、ジC₁-。アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾ

ールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_1- 。アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_1- 。アルキルカルバモイル、ジ C_1- 。アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または C_1- 。アルコキシで置換されていてもよい C_1- 。アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_1- 。アルコキシで置換されていてもよい C_1- 。アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_2- 。アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_1- 。アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_1- 。アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0015】BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)などがカルボニルオキシ基に結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

- (1) 水素、
- (2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_1- 。アルキル、好ましくは低級(C_1- 。)アルキルなどが挙げられる)；
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_3- 。シクロアルキルなどが挙げられる)；
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C_2- 。)アルケニルなどが挙げられる)；
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；
- (6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などがカルボニルオキシ基に結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級

(C_1- 。)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した

(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_1- 。アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_1- 。アルキルアミノ、ジ C_1- 。アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_1- 。アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_1- 。アルキルカルバモイル、ジ C_1- 。アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または C_1- 。アルコキシで置換されていてもよい C_1- 。アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_1- 。アルコキシで置換されていてもよい C_1- 。アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_2- 。アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_1- 。アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_1- 。アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0016】BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、

- (1) 水酸基；
- (2) 「置換されていてもよいアミノ基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど)；などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

【0017】BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が

互いに結合して、例えば、低級 (C_{1-6}) アルキレン (例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 (C_{1-6}) アルキレンオキシ (例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、低級 (C_{1-6}) アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、低級 (C_{2-6}) アルケニレン (例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など)、低級 (C_{4-6}) アルカジエニレン (例、 $-CH=CH-CH=CH-$ など) などを形成していてもよい。

【0018】BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 R^6-Y で表される基 (式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^6 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などが好ましく、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 R^6-Y で表される基 (式中、Yは酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、 R^6 は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) などがさらに好ましく、とりわけ、低級 (C_{1-4}) アルキル、ハロゲン原子などが好ましい。BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」としては、それぞれ明示された置換基以外の置換基を有していないベンゼン環が好ましい。

【0019】上記式 (I) 中、 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級

(C_{1-6}) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる) ; また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく ; さらに、該シクロアルキルは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ

[2. 2. 1] ヘプチル、ビシクロ [2. 2. 2] オク

チル、ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい ;

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 (C_{2-6}) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) シクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~8 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) アルキニル (例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 2~10 のアルキニル、好ましくは低級 (C_{2-6}) アルキニルなどが挙げられる) ;

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール、好ましくは C_{6-10} アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) ;

(7) アラルキル (例えば、1~3 個の C_{6-10} アリールを有する C_{1-4} アルキル、好ましくは、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(8) 式 $-X''-G-(CH_2)_n-J$ [式中、 X'' は C_{1-4} アルキレン基または C_{2-4} アルケニレン基を示し、Gは結合手、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-NH-$ または $-NH-CO-$ を示し、nは 0~3 の整数を示し、Jは置換されていてもよい芳香環基を示す] で表される基または

(9) 式 $-X'''-L-(CH_2)_n-M$ [式中、 X''' は結合手、 C_{1-4} アルキレン基を示し、Lは、(a) 結合手、(b) 置換されていてもよい芳香環基、(c) $-O-$ 、(d) $-S-$ 、(e) $-CO-NH-$ または (f) $-NH-CO-$ を示し、nは 0~3 の整数を示し、Mはアミノ基、グアニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す] で表される基 ; などが挙げられる。上記式中、JおよびLで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが挙げられる。JおよびLで示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール、好ましくは C_{6-10} アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。JおよびLで示される

「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、 R^6 で例示された「置換されていてもよい複素環基」における「置換されていてもよい芳香族複素環基」と同様なものなどが挙げられるが、なかでも、置換基を有していてもよい 5~6

員の芳香族単環式複素環基が好ましく、ここで、5～6員の芳香族単環式複素環基としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなどが挙げられる。JおよびLで示される「置換されていてもよい芳香環基」における「芳香環基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_1-4 アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_1-4 アルキルアミノ、ジ C_1-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル-低級（ C_1-4 ）アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、 C_1-4 アルコキシ-カルボニル、低級（ C_7-11 ）アララルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ C_1-4 アルキルカルバモイル、ジ C_1-4 アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_1-4 アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 C_2-4 アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_1-4 アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_1-4 アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）、置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、モノ C_1-4 アルキルスルファモイル、ジ C_1-4 アルキルスルファモイルなど）、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0020】 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、オキソ、水酸基、置換されてい

てもよいチオール基（例、チオール、 C_1-4 アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_1-4 アルキルアミノ、ジ C_1-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル-低級（ C_1-4 ）アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、 C_1-4 アルコキシ-カルボニル、低級（ C_7-11 ）アララルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ C_1-4 アルキルカルバモイル、ジ C_1-4 アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン原子または C_1-4 アルコキシで置換されていてもよい C_1-4 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、 C_1-4 アルキレンジオキシ（例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など）、ホルミル、 C_2-4 アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 C_1-4 アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 C_1-4 アルキルスルフィニル（例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど）、置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、モノ C_1-4 アルキルスルファモイル、ジ C_1-4 アルキルスルファモイルなど）、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0021】 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどの C_6-14 アリール、好ましくは C_6-11 アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。該「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 C_1-4 アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ C_1-4 アルキルアミノ、ジ C_1-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、フェニル-低級（ C_1-4 ）アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、 C_1-4 アルコキシ-カルボニル、低級（ C_7-11 ）アララルキルオキシ-カルボニル、カルバモイル、モノ C_1-4 アルキルカルバモイル、ジ C_1-4 アルキルカル

バモイルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、モノ C_{1-4} アルキルスルファモイル、ジ C_{1-4} アルキルスルファモイルなど)、5~6員の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げられる。

【0022】上記式(I)中、 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」の置換基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい炭化水素基、複素環基、アシル基などが好ましい。該「アミノ基」が置換されている場合の置換基の数は、1ないし2個である。

【0023】該 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素基としては、例えば、

(1) アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級

(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる)；

(2) シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる)；また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒ

ドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく；さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ

[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ

[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

(3) アルケニル(例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる)；

(4) シクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~8のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) アルキニル(例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルキニルなどが挙げられる)；

(6) アリール(例えば、フェニル、ナフチルなどの C_{6-10} アリール、好ましくは C_{6-10} アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる)；

(7) アラルキル(例えば、1~3個の C_{6-10} アリールを有する C_{1-30} アルキル、好ましくは、フェニル- C_{1-4} アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；などが挙げられる。

【0024】該 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての複素環基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」および R^6 で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが挙げられる。

【0025】該 R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシル基としては、例えば、(1) 水素または炭化水素基(前記した R^2 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素基と同様の基など)が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、(2) 複素環基(前記した R^2 で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としての複素環基と同様の基など)が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、などが好ましい。

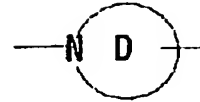
【0026】該「置換されていてもよいアミノ基」の置

換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、
「置換されていてもよい複素環基」および「置換されて
いてもよいアシル基」の置換基としては、例えば、前記
したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよ
いベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい
置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」お
よびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素
基」における「炭化水素基」の置換基と同様のものなど
が挙げられる。該置換基の数としては、1～3個が好ま
しい。

【0027】上記式(I)中、R¹としては、水素原子
または置換されていてもよいC₁-。アルキルが好まし
く、水素原子またはC₁-。アルキルがさらに好まし
く、とりわけ、水素原子が好ましく用いられる。上記式
(I)中、R²で示される「置換されていてもよい炭化
水素基」としては、式-X'-'-G-(CH₂)_n-J[式中、X'-'
はC₁-。アルキレン基またはC₂-。アルケニレン基
を示し、Gは結合手、-O-、-S-、-CO-NH-または-NH-CO-
を示し、nは0～3の整数を示し、Jは置換されてい
てもよい芳香環基を示す]で表される基または式-X'-'-
L-(CH₂)_n-M[式中、X'-'は結合手、C₁-。アルキ
レン基を示し、Lは、(a)結合手、(b)置換されていても
よい芳香環基、(c)-O-、(d)-S-、(e)-CO-NH-または(f)-NH
-CO-を示し、nは0～3の整数を示し、Mはアミノ基、グ
アニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または
水酸基を示す]で表される基が好ましく、JおよびLで
示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換
されていてもよいフェニル、置換されていてもよい5～
6員の芳香族単環式複素環基などが好ましい。上記式
(I)中、R³で示される「置換されていてもよい炭化
水素基」としては、置換されていてもよいC₁-。アル
キルが好ましく、なかでも、式-(CH₂)_p-T[式中、pは
1～6の整数を示し、Tは置換されていてもよい芳香環
基を示す]で表される基が好ましい。ここで、Tで示さ
れる「置換されていてもよい芳香環基」としては、前記
したJで示される「置換されていてもよい芳香環基」と
同様な基が挙げられるが、Tで示される「置換されてい
てもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、フ
ェニル基が好ましく、Tで示される「置換されていても
よい芳香環基」における「芳香環基」が有していてもよ
い置換基としては、水酸基、置換されていてもよいスル
ファモイル基(例、スルファモイル、モノC₁-。アル
キルスルファモイル、ジC₁-。アルキルスルファモイ
ルなど)などが好ましい。

【0028】また、上記式(I)中、R¹およびXが結
合して環を形成する場合における「環」としては、含窒
素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れで
もよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3～8
員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3～8
員の含窒素複素環、すなわち、式

【化51】



[式中、D環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で
表されるものが好ましい。かかる「3～8員の含窒素複
素環」としては、例えば、窒素原子を1個含み、さらに
酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテ
ロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ない
し4個(好ましくは1ないし2個)含んでいてもよい
3～8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的
には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダ
ゾリン、ピラゾリジン、ピラズリン、オキサジン、オキ
サジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モル
ホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの
3～8員(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和

(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環(脂肪族複
素環)などが挙げられる。また、該「3～8員の含窒素
複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基と
しては、例えば、前記したBまたはCで示される「さら
に置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン
環が有していてもよい置換基としての「置換されてい
てもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な
基が挙げられる。さらに、上記式(I)中、R¹はAで
示される「置換されていてもよいアミノ基」と結合して
環を形成していてもよく、かかる「環」としては、少な
くとも2個の窒素原子を含有する複素環であれば、飽和
の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制
限はないが、なかでも、3～8員の含窒素複素環が好ま
しく、とりわけ、飽和の3～8員の含窒素複素環、すな
わち、式

【化52】



[式中、A'は置換されていてもよい窒素原子を示し、
F環は飽和の3～8員含窒素複素環を示す]で表される
ものが好ましい。上記式中、A'で示される「置換され
ていてもよい窒素原子」における「窒素原子」が有して
いてもよい置換基としては、後述のAで示される「置換
されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有
していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。かか
る「3～8員の含窒素複素環」としては、例えば、窒素
原子を2個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素
原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましく
は1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし
2個)含んでいてもよい3～8員の含窒素複素環などが
挙げられ、より具体的には、イミダゾリジン、イミダ

リン、ピラゾリジン、ピラズリン、オキサジアジン、チアジジン、ピペラジン、ジアゼピンなどの3～8員

(好ましくは5～6員)の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環(脂肪族複素環)などが挙げられる。また、該「3～8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

【0029】上記式中、Xで示される「直鎖部分を構成する原子の数が1～12のスペーサー」としては、「直鎖部分の原子数が1～12である2価の基」であれば何れでもよく、例えば、(1) $-(CH_2)_{f1}-$ ($f1$ は1～12の整数、好ましくは1～8の整数、さらに好ましくは1～6の整数、特に好ましくは1～4の整数を示す。)、

(2) $-(CH_2)_{g1}-X^1-(CH_2)_{g2}-$ ($g1$ および $g2$ は同一または異なって0～11の整数を示す。但し、 $g1$ と $g2$ との和は0～11である。 X^1 はNH、O、S、SOまたはSO₂を示す)、

(3) $-(CH_2)_{h1}-X^1-(CH_2)_{h2}-X^2-(CH_2)_{h3}-$ ($h1$, $h2$ および $h3$ は同一または異なって0～10の整数を示す。但し、 $h1$, $h2$ および $h3$ の和は0～10である。 X^1 および X^2 はそれぞれNH、O、S、SOまたはSO₂を示す。但し、 $h2$ が0のとき、 X^1 および X^2 の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。)などの飽和の2価の基および一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などが挙げられ、具体的には、例えば、 $-O-(CH_2)_{k1}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-O-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-S-(CH_2)_{k1}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-S-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-NH-(CH_2)_{k1}-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-NH-$ ($k3$ は0～11の整数)、 $-(CH_2)_{k1}-CH=CH-$ ($k4$ は1～12の整数)、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-SO_2-NH-$ などの2価の基などが挙げられる。Xとしては、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基がさらに好ましく、なかでも、C₁₋₄アルキレン、C₂₋₄アルケニレンなどが好ましく、とりわけC₁₋₄アルキレンが好ましく用いられる。

【0030】Xとしての2価の基は、任意の位置(好ましくは炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記BまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基と同様な基およびオキシ基などが挙げられる。かかる置換基は、1～4個(好ましくは、1～2個)同一または異なって、該2価の基のいずれの位置に置換していてもよい。また、Xとしての2価の基の置換基同士が結合して環を形成していてもよく、かかる「環」としては、シク

ロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC₅₋₇シクロアルカン;ベンゼンなどが挙げられる。Xとしての2価の基が有していてもよい好ましい置換基の例としては、低級(C₁₋₆)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級(C₅₋₇)シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級(C₂₋₇)アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニル、低級(C₁₋₆)アルコキシ、水酸基、オキソなどが挙げられる。

【0031】上記式中、Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素環基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様な基など)および「置換されていてもよいアシル基」(前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基など)から選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、Aで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₄アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0032】Aで示される「置換されていてもよいアミ

ノ基」におけるアミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ 。アルキル、好ましくは低級 ($C_1 - 6$) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの $C_3 - 8$ 。シクロアルキルなどが挙げられる) ; 該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく ; さらに、該シクロアルキルは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数 1~2 の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチルなど) の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい ;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 ($C_2 - 6$) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) 置換されていてもよいアララルキル (例えば、フェニル- $C_1 - 4$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数 2~4 のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 1~4 のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) ;

(8) 置換されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原

子 1~4 個を含有する 5~6 員の芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1~2 種のヘテロ原子 1~4 個を含有する 5~6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など) ; などが好ましい。

【0033】上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、

(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアララルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および

(8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、カルボキシ基、低級 ($C_1 - 4$) アルコキシカルボニル、低級 ($C_1 - 4$) アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ($C_1 - 4$) アルコキシ、フェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

【0034】A で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置換されていてもよいアルキル (例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されてい

もよいチオール基 (例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、低級 ($C_1 - 10$) アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1 - 4$ アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、フェニル-低級 ($C_1 - 4$) アルキル、 $C_3 - 7$ シクロアルキル、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど) などから選ばれる置換基 1~3 個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級 ($C_1 - 10$) アルキルなど] を 1~2 個有していてもよいアミノ基が好ましい。

【0035】上記式中、A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、窒素原子を 1 個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種 (好ましくは 1 ないし 2 種) を 1 ないし 4 個 (好ましくは 1 ないし 2 個) 含んでいてもよい 5~8 員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環 (脂肪族複素環) 等; およびこれらの単環から選ばれた同一または異なった 2~3 個の環が縮合した環等から水素原子 1 個を除いて形成される基などが挙げられる。また、A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介して X と結合していてもよいが、炭素原子を介して X と結合するのが好ましい。

【0036】ここで「芳香族単環式複素環」としては、5~8 員 (好ましくは 5~6 員) の芳香族単環式複素環 (例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジ

アゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等) などが挙げられ、「非芳香族単環式複素環」としては、例えば、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの 5~8 員 (好ましくは 5~6 員) の飽和あるいは不飽和の単環式非芳香族複素環 (脂肪族複素環) など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した 5~8 員の非芳香族複素環などが挙げられる。

【0037】A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記した B または C で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、5~6 員の含窒素複素環基が好ましく、飽和の 5~6 員の含窒素複素環基がさらに好ましく、なかでもピロリジン、ピペリジン、ピペラジン (好ましくは、1 個の窒素原子を含有する飽和の 5~6 員の含窒素複素環基) などが好ましい。

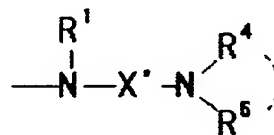
【0038】上記式中、式

【化 5.3】



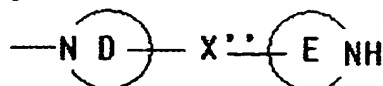
で表される基としては、式

【化 5.4】



【式中、 R^1 は前記と同意義を示し、 X' は置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキレン基を示し、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基を示し、 R^4 と R^5 は結合して環を形成してもよい】で表される基; 式

【化 5.5】



【式中、 X' は結合手または置換されていてもよい C

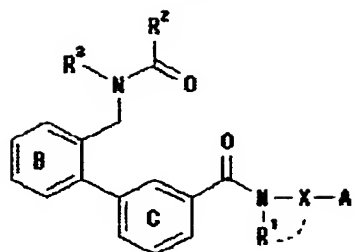
1-4 アルキレン基を、D環およびE環はそれぞれ飽和の3~8員含窒素複素環を示す]で表される基;などが好ましく用いられる。前記式中、X'で示される「置換されていてもよいC₁-4アルキレン基」における「C₁-4アルキレン基(好ましくは、C₁-4アルキレン基)」が有していてもよい置換基としては、Xとしての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。前記式中、R⁴およびR⁵で示される「置換されていてもよいC₁-4アルキル基」としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁-4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC₁-4アルキルアミノ、ジC₁-4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C₁-4アルコキシカルボニル、低級(C₁-10)アララルキルオキシカルボニル、カルバモイル、モノC₁-4アルキルカルバモイル、ジC₁-4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁-4アルコキシで置換されていてもよいC₁-4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC₁-4アルコキシで置換されていてもよいC₁-4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C₁-4アルキレンジオキシ(例、-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-など)、フェニル-低級(C₁-4)アルキル、C₃-7シクロアルキル、ホルミル、C₂-4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C₁-4アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置換基1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの低級(C₁-6)アルキルなどが挙げられる。前記式中、R⁴とR⁵が結合して環を形成し、隣接する窒素原子と共に環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など;好ましくは、ピロリジン、ピペラジ

ノ、ピペリジノなどの飽和の5~6員環状アミノ基など;さらに好ましくは、ピロリジノなど)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC₁-4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁-4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂-4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁-4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。前記式中、X'で示される「置換されていてもよいC₁-4アルキレン基」における「C₁-4アルキレン基」が有していてもよい置換基としては、Xとしての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。前記式中、D環およびE環で示される「飽和の3~8員含窒素複素環」としては、例えば、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含んでいてもよい3~8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの3~8員(好ましくは5~6員)の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複素環(脂肪族複素環)などが挙げられる。また、該「3~8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、前記したBまたはCで示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。また、D環およびE環で示される「3~8員の含窒素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介してX'と結合していてもよいが、炭素原子を介してX'と結合するのが好ましい。

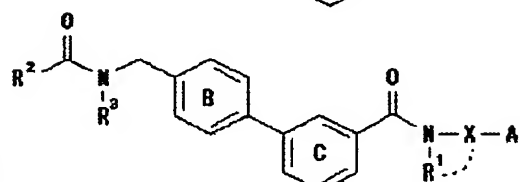
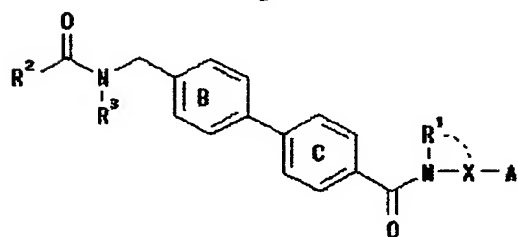
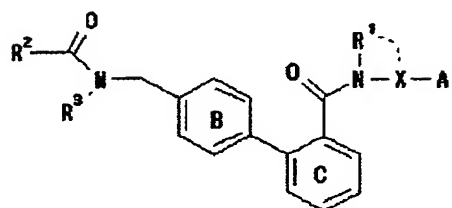
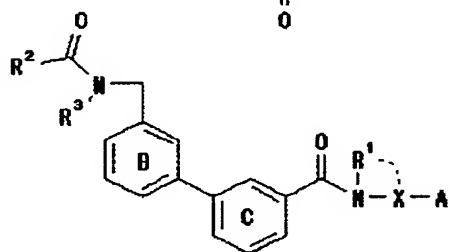
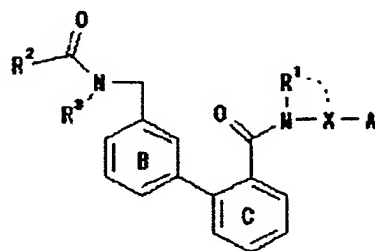
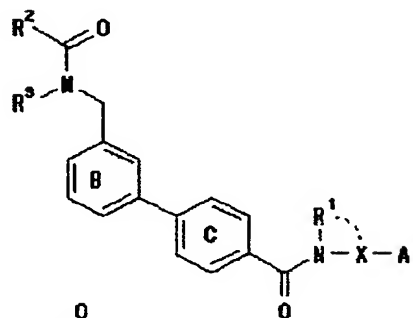
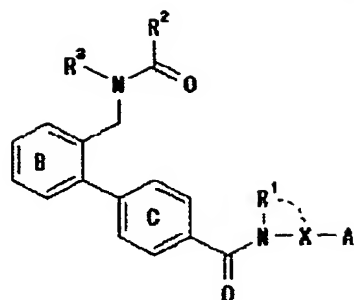
【0039】上記式(I)中、B環およびC環の置換基として明示されている基は、置換可能な何れの位置に置換していてもよいが、式(I)で表される化合物またはその塩は、式

【化56】

85



86

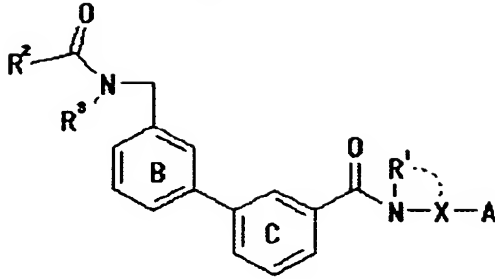


または

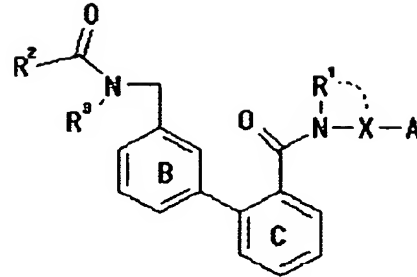
[式中、各記号は前記と同意義を示す。] の何れかの構造を有することが好ましい。なかでも、式

【化57】

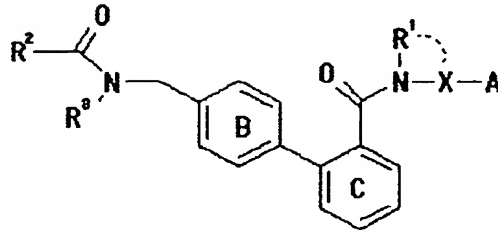
87



88



または



で表される構造を有することが好ましい。式 (I) で表される化合物のなかでもとりわけ、3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] (4-フェニルブタノイル) アミノ}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル] [(ベンジルオキシ) アセチル]アミノ}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、N-(2-アミノエチル)-3'-{[3-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ)メチル]ベンゾイル} (1-ナフチルメチル)アミノ}メチル-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド、N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル] (1-ナフチルメチル)アミノ}メチル-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドなどが好ましく用いられる。

【0040】本発明で用いられる式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ

酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明で用いられる式 (I) で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明で用いられる式 (I) で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー (配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、本発明で用いられる式 (I) で表される化合物がラセミ体である場合には、通常的光学分割手段により、

(S) 体、(R) 体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。

【0041】本発明で用いられる式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある。〕はプロドラッグとして用いてもよく、かかるプロドラッグとしては、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物

(I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノ

イル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、
(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-
-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル
化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、
tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I)
の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化
された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル
化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、
サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミ
ノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物

(I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された
化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエ
ステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエス
テル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイル
オキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエ
チルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル
-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチ
ルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチル
エステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が
挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって
化合物 (I) から製造することができる。また、化合物
(I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬
品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載
されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化する
ものであってもよい。また、化合物 (I) は同位元素
(例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など) などで標識されてい
てもよい。

【0042】本発明の化合物 (I) は、単独で、または
薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、
顆粒剤、散剤などの固形製剤; またはシロップ剤、注射
剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与する
ことができる。非経口的投与の形態としては、例えば、
注射剤、点滴、坐剤などが挙げられる。薬学的に許容さ
れる担体としては、製剤素材として慣用の各種有機ある
いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形
剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、
溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤な
どとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸
化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることも
できる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白
糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽
質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例とし
ては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸
カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ

る。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロー
ス、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキ
シプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊
剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメ
チルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウ
ム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチル
スターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例
としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレング
リコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油など
が挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えば
ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-
マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリス
アミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミ
ン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げら
れる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリル
トリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウ
リルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニ
ウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリ
ン、などの界面活性剤; 例えばポリビニルアルコール、
ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナ
トリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロ
ース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピ
ルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等
張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グ
リセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤
の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸
塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化
剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなど
が挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラ
オキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジ
ルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、
ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例とし
ては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられ
る。

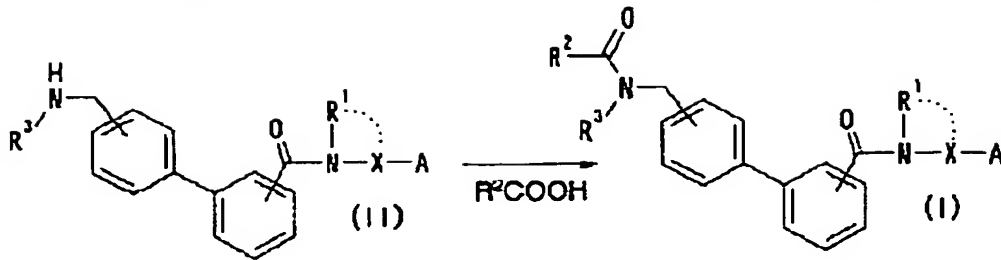
【0043】式 (I) で表される化合物またはその塩の
製造法を以下に示す。なお、以下の製造法で示す原料物
質および中間体は、式 (I) で表される化合物の塩と同
様な塩を形成していてもよい。

40 製造法

式 (I) で表される化合物またはその塩は、例えばスキ
ーム 1 によって製造することができる。

スキーム 1

【化 58】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕

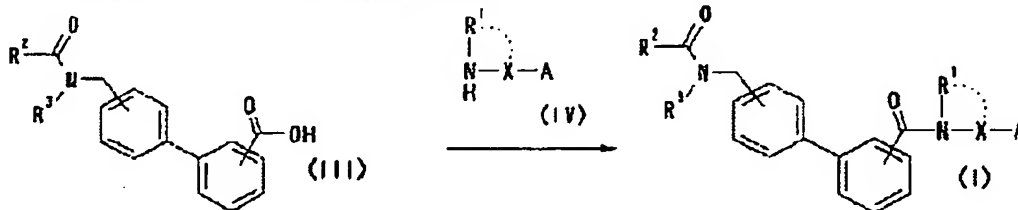
式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (II) で表される化合物と式 $R^2\text{COOH}$ で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。カルボン酸の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシニミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式 $-\text{COOH}$ で表される基が式 $-\text{COQ}$ [式中、Qは脱離基〔例、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、メタンスルホニルキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど〕を示す] で表される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩

（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化合物塩、ベンゾトリアゾール-1-イルートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化合物塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルフォスホリルアジド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-カルボキシイミド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式 (II) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 $R^2\text{COOH}$ で表されるカルボン酸またはその塩は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられ、縮合剤は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 6 モル当量用いられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは -20 ないし 100°C であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間好ましくは 0.5 ないし 72 時間で、より好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0044】式 (I) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 2 によっても製造することができる。

スキーム 2

【化 59】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (III) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製

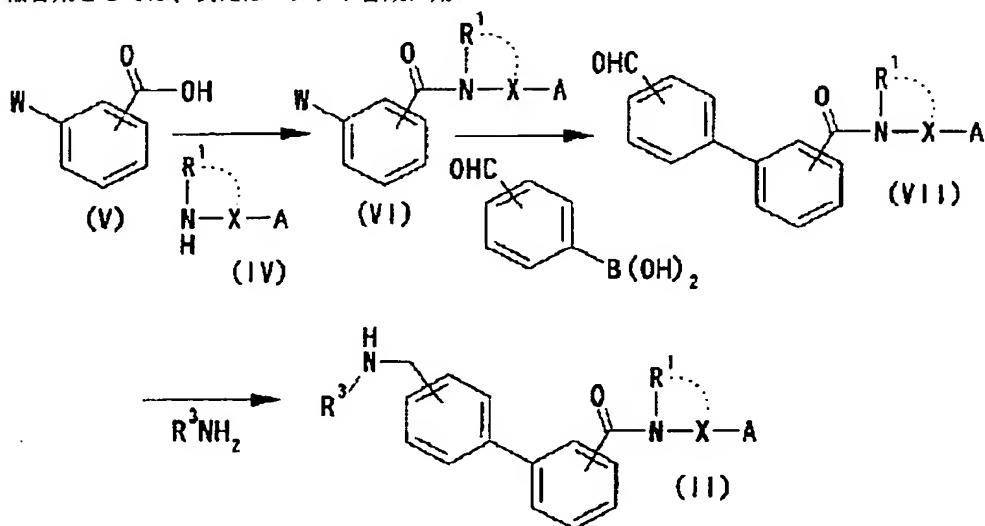
造することができる。式 (III) で表される化合物の反応性誘導体としては、酸無水物、活性エステル（例えば、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシニミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステルなど）、酸

ハライド (例えば、酸クロリド、酸ブロミドなど)、イミダゾリドあるいは混合酸無水物 (例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など) 等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式 (III) で表される化合物の式 $-COOH$ で表される基が式 $-COQ$ [式中、Q は脱離基 (例、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、メタンスルホニルキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなど) を示す] で表される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等) 等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用い

る縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルフォスホリルアジド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式 (III) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 (IV) で表される化合物またはその塩は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられ、縮合剤は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 6 モル当量用いられる。このとき反応温度は、 -50 ないし 200°C 、好ましくは -20 ないし 100°C であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間好ましくは 0.5 ないし 72 時間で、より好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0045】式 (II) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 3 によって製造することができる。スキーム 3

【化 60】



[式中、W はハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。] 式 (VI) で表される化合物またはその塩は、式 (V) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 2 に例示した縮合反応と同様の条件等を用いる。式

(VII) で表される化合物またはその塩は、式 (VI) で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させて製造することができる。用いる溶媒としては例えば水、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等)、エーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、

1, 2-ジメトキシエタン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒は単独または必要に応じて二種またはそれ以上多種類を適当割合混合して用いてもよい。用いる塩基としては例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4-メチルモルホリン等が挙げられる。用いる遷移金属触媒としては例えばパラジウム触媒 [例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、1, 1-ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等] などが挙げられる。このとき式 (VI) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられ、遷移金属触媒は 0.01 ないし 1 モル当量、好ましくは 0.05 ないし 0.2 モル当量用いられる。このとき反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 50 ないし 100℃であり、反応時間は 0.5 ないし 48 時間好ましくは 1 ないし 24 時間である。式 (II) で表される化合物またはその塩は、式 (VII) で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを用いて、還元

10

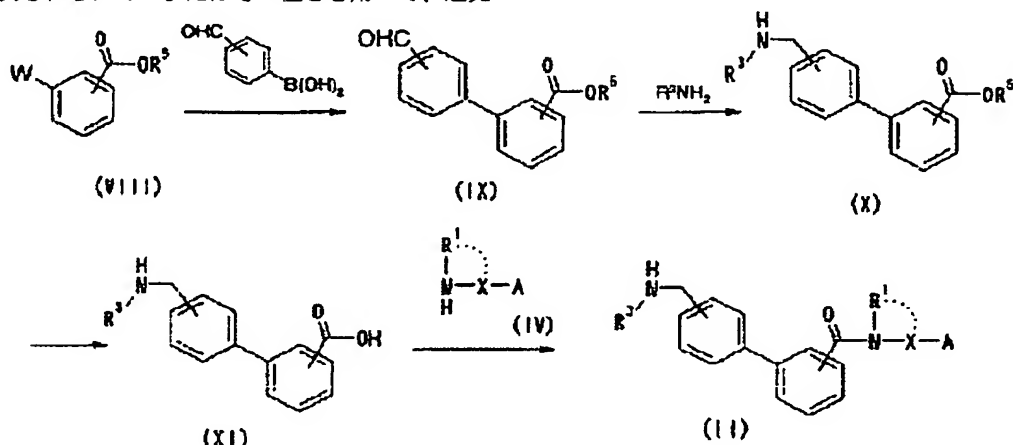
20

的アミノ化反応の条件により製造することができる。還元的アミノ化反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等) アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式 (VII) で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを、金属水素錯化合物 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等) の存在下反応することにより製造することができる。このとき式 (VII) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩を 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられ、金属水素錯化合物は 0.5 ないし 10 モル当量、好ましくは 1 ないし 5 モル当量用いられる。このとき反応温度は、0 ないし 200℃、好ましくは 20 ないし 100℃であり、反応時間は 0.5 ないし 96 時間好ましくは 1 ないし 24 時間である。

【0046】式 (II) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 4 によっても製造することができる。

スキーム 4

【化 61】

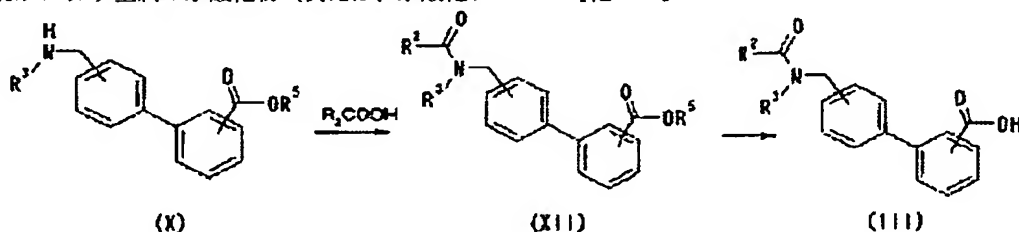


[式中、R⁵ は置換基を有してもよい C₁-。アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等)、フェニル、トリチル、シリル等を示す、その他の各記号は前記と同意義を示す。] 式 (IX) で表される化合物またはその塩は、式 (VIII) で表される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中

50

塩基性条件下において遷移金属触媒の存在下で反応させて製造することができる。この反応は前記スキーム 3 の式 (VI) で表される化合物またはその塩から式 (VII) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。式 (X) で表される化合物またはその塩は、式 (IX) で表される化合物またはその塩と、式 R^3NH_2 で表されるアミンまたはその塩とを還

元的アミノ化反応の条件により製造することができる。この反応は前記スキーム 3 の式 (VII) で表される化合物またはその塩から式 (II) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。式 (XI) で表される化合物またはその塩は、式 (X) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、式 (X) で表される化合物またはその塩を、例えば水、エーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等）等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、鉱酸（例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等）またはアルカリ金属の水酸化物（例えば、水酸化ナ



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

式 (XII) で表される化合物またはその塩は、前記のスキーム 4 で製造法を例示した式 (X) で表される化合物と、式 $R^2\text{COOH}$ で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 1 に例示した縮合反応と同様の条件等を用いる。式 (III) で表される化合物またはその塩は、式 (XI) で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。この反応は前記スキーム 4 の式 (X) で表される化合物またはその塩から式 (XI) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる。

【0048】このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。上記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、化合物 (I) と同様な塩を形成していてもよい。また、上記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、 $C_1 -$ 。アルキルオキシカルボニル（例

トリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）を用いて 0 ないし 150℃、好ましくは 20 ないし 50℃ で反応することにより製造することができる。このときの酸および塩基の強さとしては、0.1 ないし 10 規定前後がよく、反応時間は 1 ないし 72 時間である。式 (II) で表される化合物またはその塩は、式 (XI) で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は前記スキーム 2 に例示した縮合反応と同様の条件等を用いる。

【0047】式 (III) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム 5 によって製造することができる。スキーム 5

【化 62】

例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンゾオキシカルボニルなど）、 $C_7 -$ 。アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 -$ 。アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_1 -$ 。アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

【0049】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1 -$ 。アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど）、フェニル、 $C_7 -$ 。アラキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_1 -$ 。アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_7 -$ 。アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ

素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} 。アルキル、フェニル、 C_{1-6} 。アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法【例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・ケミストリー (J. F. W. McOmie ら、プレナムプレス社) に記載の方法】が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0050】本発明の化合物 (I) は、強いGPR14拮抗作用を有するので、種々の血管作用 (例えば、血管収縮の亢進ないし抑制など) を発現する薬剤として用いることができるが、なかでも、血管収縮抑制剤が好ましく用いられる。また、本発明の化合物 (I) は、種々の疾患 (例、循環器系疾患など) の予防・治療剤として適用することが可能であるが、なかでも、高血圧症、動脈硬化、高血圧症、心肥大、心筋梗塞、心不全、敗血症ショックなどの予防・治療剤、とりわけ、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの予防・治療剤として好ましく用いられる。さらに、本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用することができる。

【0051】本発明の化合物 (I) のGPR14拮抗剤としての1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分【例えば、化合物 (I)】として約0.1~100mg、好ましくは約1~50mgであり、さらに好ましくは約1~20mgであり、1日当たり1を1回又は2から3回にわけて投与する。

【0052】本発明の化合物 (I) は、他の薬剤 (特に、高血圧症の予防・治療剤など) と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄

を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をお

いて別々に投与するための錠剤用キットなど) なども本発明の医薬組成物に含まれる。本発明のGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩と組み合わせて用いられる他の薬剤の具体的な例としては、

高血圧治療薬：利尿薬【例、フロセミド (ラシックス)、フメタニド (ルネトロン)、アゾセミド (ダイアート) など】、降圧薬【例、ACE阻害薬、(マレイン酸エナラプリル (レニベース)、塩酸デラプリルなど) 及びCa拮抗薬 (マニジピン、アムロジピンなど)、 α または β 受容体遮断薬など】など；

慢性心不全治療薬：強心薬【例、強心配糖体 (ジゴキシンなど)、 β 受容体刺激薬 (デノパミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤) およびPDE阻害薬など】、利尿薬【例、フロセミド (ラシックス)、スピロノラクトン (アルダクトン) など】、ACE阻害薬【例、マレイン酸エナラプリル (レニベース) など】、Ca拮抗薬【例、アムロジピンなど】および β 受容体遮断薬など；

抗不整脈薬：ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、および β 遮断薬、Ca拮抗薬など；

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬【例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム (ワーファリン)、血液凝固因子Xa阻害薬ならびに凝固線溶系のバランス是正機能を有する薬剤】、血栓溶解薬【例、tPA、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼなど】、抗血小板薬【例、アスピリン、スルフィンピラゾロ (アンツーラン)、ジピリダモール (ペルサンチン)、チクロピジン (パナルジン)、シロスタゾール (プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬 (レオプロなど) など】など；

冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など；

心筋保護薬：心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など；

【0053】また本発明の化合物 (I) は、ソマトスタチン受容体調節作用 (ソマトスタチン受容体作用/拮抗作用) を有する。すなわち、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、 Na^+ /H $^+$ 交換系、ホスホリパーゼA2、NF- κ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物 (I) は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。さらに、化合物 (I) は、毒性も低く、哺乳動物 (例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、

マウス、ラットなど、特にヒト)の各ソマトスタチン受容体に作用する(例えば、拮抗作用あるいは作動作用)ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌を亢進あるいは抑制する。該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン

(GH)、成長ホルモン遊離ホルモン(GHRH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インシュリンライクグロースファクター-1(IGF-1)および血管内皮増殖因子(VEGF)などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンスP、CCK(コレスリストキニン)、アミラーゼ、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-1(IL-1)などのインターロイキン類、TNF- α などのサイトカイン、カージオトロピンなどが挙げられる。

【0054】したがって、化合物(I)は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常(例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。例えば、化合物(I)は、(1)先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性(非機能性)下垂体腫瘍、異所性ACTH(アドレノコルチコトロピン)産生腫瘍、髄様甲状腺腫瘍、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2)インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療薬、(3)高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4)急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5)ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤(例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など)、(6)内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7)小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢(例、Short bowel症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8)ダンピング症候群、過敏性大腸

炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9)腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬;該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- α 、 β および γ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10)肥大型心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11)食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12)免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13)神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症(例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14)眼疾患(例、緑内障など)などの治療薬、(15)急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治療などにも用いられ、(17)慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リュウマチ、骨粗鬆症など))にともなう疼痛)の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質(例、 ^{125}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19)化合物(I)に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

【0055】さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長

ホルモンの分泌に関与しており（特に SSTR2）、化合物（I）を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いれば、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有しうる。したがって、化合物（I）は、成長ホルモンや IGF-1 の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。該「成長ホルモンや IGF-1 の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、インスリン依存性（I 型）または非依存性（II 型）糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など）の治療、糖質コルチコイドの異化副作用の防止、骨粗鬆症の予防・治療、免疫系の刺激

（リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化）、火傷、創傷治癒の促進、骨折治療の加速、急性または慢性腎臓疾患の治療、成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状（短身、成長遅延）の治療・改善、肥満症の治療、外科手術後の回復の促進、プラダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善、子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療、末梢神経障害の治療、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防、肺不全および換気依存症の治療、吸収不良症候群の治療、ガンまたは AIDS などによる悪液質および蛋白喪失の改善、TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進、高インスリン血症の治療、排卵誘発の促進、更年期障害の改善、老人の体質改善などが挙げられる。また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。

【0056】化合物（I）は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。例えば、骨粗鬆症の治療においては他の骨粗鬆症治療剤（例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、PTH 製剤、オステンなど）と併用することもできる。糖尿病あるいはその関連疾患の治療においては、他の糖尿病治療薬（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩などのチアゾリジンジオン系薬剤；グルカゴン拮抗薬；アカルボース、ボグリボースなどの α -グルコシダーゼ阻害剤；インスリン製剤；スルフォニル尿素剤またはスルホンアミド剤（例、グリベンクラミド、トルブタミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクラジド、グリブゾール、グリメピリドなど）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドなどのインスリン分泌促進剤；メトフォルミン、ブフォルミンなどのビグアナイド剤など）と併用することが出来る。また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）

10

20

30

40

50

あるいは GH、IGF-1 と併用することも可能である。更年期障害の改善においては、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロゲン剤、ロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）と併用することが出来る。免疫系の昂進を目的とする場合には、サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤と併用することもできる。本発明の化合物（I）を、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病又は肥満に対して用いる場合、その一日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重 50 Kg）1 人当たり活性成分〔例えば、化合物（I）〕として約 0.05~1000 mg、好ましくは約 10~150 mg である。

【0057】

【発明の効果】本発明の GPR14 拮抗作用を有する化合物〔式（I）で表される化合物またはその塩〕は、強い GPR14 拮抗作用を有するので、種々の血管作用剤（好ましくは、血管収縮抑制剤）ならびに種々の疾患（好ましくは、虚血性心筋梗塞、鬱血性心不全などの治療のために有利に使用できる。また、本発明の式（I）で表される化合物またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有する。したがって、化合物（I）は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

【0058】

【発明の実施の形態】以下に実験例、製剤例、参考例、合成例、実施例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。本願明細書の配列番号は、以下の配列を示す。

【配列番号：1】ヒト GPR14 タンパク質をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

【配列番号：2】ヒト GPR14 タンパク質をコードする cDNA のスクリーニングに使用した合成 DNA を示す。

【配列番号：3】5' 側に制限酵素 Sal I の認識する塩基配列が付加され、3' 側に制限酵素 Spe I の認識する塩基配列が付加されたヒト GPR14 タンパク質 cDNA の全塩基配列を示す。

【配列番号：4】参考例 2 で確認されたヒト GPR14 タンパク質をアミノ酸配列を示す。

【配列番号：5】参考例 4 で合成したヒト・SSTR cDNA の塩基配列に基づいた DNA オリゴマー S5-1 の塩基配列を示す。

【配列番号：6】参考例 4 で合成したヒト・SSTR cDNA の塩基配列に基づいた DNA オリゴマー S5-2 の塩基配列を示す。

【0059】

【実施例】参考例 1 ヒト骨格筋由来cDNAを用いたPCR法によるヒトGPR14受容体cDNAの増幅

ヒト骨格筋由来cDNA (クロンテック社) を鋳型として用い、配列番号: 1 および配列番号: 2 の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型2.5 μ l、合成DNAプライマー各0.2 μ M、0.2 mM dNTPs、Advantage2 polymerase mix (クロンテック社) 1 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) を用い、95 $^{\circ}$ C・60秒の加熱の後、95 $^{\circ}$ C・30秒、72 $^{\circ}$ C・3分のサイクルを5回繰り返す、その後、95 $^{\circ}$ C・30秒、70 $^{\circ}$ C・3分のサイクルを5回繰り返す、さらに、95 $^{\circ}$ C・30秒、68 $^{\circ}$ C・3分のサイクルを20回繰り返して最後に68 $^{\circ}$ C・3分の加熱を行なった。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0060】参考例 2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例 1 で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、GENECLEAN SPIN (バイオ101社) を用いてDNAを回収した。Eukaryotic TOPO[®] TA Cloning kit (インビトロゲン社) の処方に従い、回収したDNAを動物細胞発現用プラスミドベクター pcDNA3.1/V5/Hisへクローニングしてタンパク発現用プラスミドpcDNA3.1-hGPR14を構築した。これをエシエリヒア コリ (Escherichia coli) DH5 α competent cell (東洋紡) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンを含むLB寒天培地中で選択し、滅菌したつま楊枝を用いて分離して形質転換体E. coli DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、Quiawell 8 Ultra Plasmid kit

(キアゲン社) を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさおよび方向性を確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社) を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列を解析し、全ての配列が報告されているヒトGPR14遺伝子 (EP 0 859 052 A1) の配列の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 3 および配列番号: 4)。ただし、配

列番号: 3のヒトGPR14遺伝子の配列中1133番目の塩基は該報告 (EP 0 859 052 A1) ではCと記載されているが、本実施例で決定した配列ではGであった。いずれの塩基についても翻訳されたアミノ酸は同一である。

【0061】参考例 3 ヒトGPR14発現CHO細胞の作製
参考例 2 で作製した形質転換体E. coli DH5 α /pcDNA3.1-hGPR14を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社) を用いてpcDNA3.1-hGPR14のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシヤムファルマシアバイオテック社) を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 \times 10⁵または1 \times 10⁶個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である0.4 mg/mlのG418 (ギブコBRL社) および10%透析ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトGPR14発現CHO細胞である形質転換細胞 (CHO/hGPR14) のコロニーを選択した。

20 【0062】実験例 1 ヒトGPR14発現細胞膜画分の調製

1 \times 10⁶個のCHO/GPR14細胞に10 mlのホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃, 5 mM EDTA, 0.5 mM PMSF, 1 μ g/ml pepstatin, 4 μ g/ml E64, 20 μ g/ml leupeptin) を添加し、ポリトロン (12,000 rpm, 1分間) を用いて破碎した。細胞破碎液を遠心 (1,000 g, 15分間) して上清を得た。次にこの上清を超遠心分離 (Beckman type 30ローター、30,000 rpm, 1時間) し、得られた沈殿物をヒトGPR14発現CHO細胞膜画分とした。

30 【0063】実験例 2 アイソトープ標識ヒトウロテンシンIIの作製

結合阻害実験に使用するためのアイソトープ標識ヒトウロテンシンIIを以下のようにして作製した。ヒトウロテンシンII (株式会社 ペプチド研究所製) 5 μ gを25 μ lの0.4 M酢酸ナトリウム (pH 5.6) に溶解し、これに200 ngのラクトパーオキシダーゼ (和光純薬) を加えた後、1 mCiの[¹²⁵I]-ヨウ化ナトリウム (アマシヤムファルマシアバイオテック社) および200 ngの過酸化水素 (10 μ l) を加えた。室温で10分間静置した後、さらに200 ngの過酸化水素 (10 μ l) を加えて10分間静置した。これをTSKgel ODS-80Ts カラム (4.6 mm x 25 cm, トーソー) を用いたHPLCによって精製し、[¹²⁵I]標識ヒトウロテンシンIIを得た。

【0064】実験例 3 試験化合物のヒトGPR14発現細胞膜画分とアイソトープ標識ウロテンシンIIを用いた結合阻害実験

ヒトGPR14発現CHO細胞膜画分を膜希釈緩衝液 (20mMリン酸緩衝液 (pH7.3), 150mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% CHAPS, 0.5mM PMSF, 0.1 μ g/ml Pepstatin, 20 μ g/ml Leupeptin, 4 μ g/ml E-64) で希釈して、タンパク質濃

度3 μ g/mlのアッセイ用細胞膜画分溶液を作った。96穴マイクロプレートにアッセイ用膜画分溶液85 μ lずつ分注し、総結合を調べるために1nM [125 I]標識ヒトウロテンシンIIを含む膜希釈緩衝液10 μ l、ジメチルスルホキシドを膜希釈緩衝液で5容量倍に希釈した液5 μ l、非特異的結合を調べるために1nM [125 I]標識ヒトウロテンシンIIを含む膜希釈緩衝液10 μ l、20 μ M非アイソトープ標識ヒトウロテンシンIIを含む20%ジメチルスルホキシド含有膜希釈緩衝液5 μ l、試験化合物の結合阻害活性を調べるために試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で5容量倍に希釈した液5 μ l、1nM [125 I]標識ヒトウロテンシンIIを含む膜希釈緩衝液10 μ lをそれぞれ添加して25℃で3時間反応させた。混合液をフィルタープレート(GF/C、ワットマン社)で濾過し、さらにフィルターを膜希釈緩衝液0.2mlで3回洗浄した後、マイクロシンチ20(パッカード社製)を20 μ l添加し、放射活性をトップカウント(パッカード社)により測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を減じた値である。試験化合物のヒトGPR14結合阻害活性は、総結合から試験化合物を加えた細胞膜画分の放射活性を減じた値の特異的結合に対する比率で示される。試験化合物のヒトGPR14結合活性を50%阻害する濃度を示した。結果を〔表1〕に示す。

〔表1〕試験化合物 阻害濃度

実施例4の化合物 10 nM

実施例6の化合物 13 nM

〔0065〕実施例4 試験化合物のヒトGPR14発現CHO細胞に対する細胞内カルシウム濃度変化

GPR14発現CHO細胞を96穴プレートに1 \times 10⁴ cell/wellで播種して48時間培養し、その後細胞を20mM HEPES(pH7.4)、1% FCS、1%ペニシリンーストレプトマイシンを含むHBSS(以下洗浄用バッファーと呼ぶ)0.1mlで洗浄した。次に4 μ M Fluo3、0.04% pluronic acid、2.5mM probenidicidを含む洗浄用バッファー(以下反応用バッファーと呼ぶ)を100 μ l加えて37℃で1時間反応させた。反応用バッファーを除き、洗浄用バッファー0.2mlで3回洗浄した後、アゴニスト作用を測定するときは洗浄用バッファーを90 μ l、試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を膜希釈緩衝液で10容量倍に希釈した液10 μ lを、アンタゴニスト作用を測定するときはさらに10nMウロテンシンII 10 μ lを加えて、細胞内カルシウム濃度変化をFLIPR(日本モレキュラーデバイス社)で測定した。その結果、試験化合物(実施例71の化合物)はウロテンシンIIの細胞内カルシウム濃度上昇を阻害した。

〔0066〕本発明におけるGPR14拮抗作用を有する化合物またはその塩を有効成分として含有する血管作用剤(例、心筋梗塞予防治療剤、心不全予防治療剤など)は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

1. カプセル剤

(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	70mg
(3) 微結晶セルロース	9mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	1mg

1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

〔0067〕

2. 錠剤

(1) 実施例1で得られた化合物	40mg
(2) ラクトース	58mg
(3) コーンスターチ	18mg
(4) 微結晶セルロース	3.5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

1錠 120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

〔0068〕合成例

下記実施例において HPLC は以下のAまたはBの条件により測定した。

測定機器：島津製作所 LC-10Avp システム

条件A

カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 2.0 X 50 mm

溶媒：A液；0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B液；

0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分(A液/B液=90/10), 4.00分(A液/B液=5/95), 5.50分(A液/B液=5/95), 5.51分(A液/B液=90/10), 8.00分(A液/B液=90/10)

注入量：2 μ l、流速：0.5 ml/min、検出法：UV 220 nm

条件B

カラム：CAPCELL PAK C18UG120, S-3 μ m, 2.0 X 35 mm

溶媒：A液；0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、B液；

0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分(A液/B液=90/10), 2.00分(A液/B液=5/95), 2.75分(A液/B液=5/95), 2.76分(A液/B液=90/10), 3.60分(A液/B液=90/10)

注入量：5 μ l、流速：1.0 ml/min、検出法：UV 220 nm

下記実施例においてマスマスペクトル(MS)は以下の条件により測定した。

50 測定機器：マイクロマス社 プラットホーム II

イオン化法： 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI) または電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)

下記実施例において分取HPLC による精製は以下の条件により行った。

機器：ギルソン社ハイスルーブット精製システム

カラム： YMC CombiPrep ODS-A, S-5 μ m, 50 X 20 mm

溶媒： A 液； 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、 B 液；

0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル： 0.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 1.00 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 4.20 分 (A 液/ B 液 = 10 / 90), 5.40 分 (A 液/ B 液 = 10 / 90), 5.50 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10), 5.60 分 (A 液/ B 液 = 90 / 10)

流速： 25 ml / min、検出法： UV 220 nm

【 0069 】 実施例 1

3'-((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

1) 3-ブロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド

3-ブロモ安息香酸 (5.00 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF; 60 ml) 溶液に、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (4.34 g)、シアノリン酸ジエチル (5.57 ml) およびトリエチルアミン (10.4 ml) を加え室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、表題化合物 (6.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.45-3.60 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.70 (1H, dm, 8.0 Hz), 7.93 (1H, t, $J=1.6$ Hz)。

2) 3'-ホルミル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3-ブロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド (6.31 g) のトルエン (50 ml) 溶液にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (735 mg) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (21.2 ml) を加え、さらに 3-ホルミルボロン酸 (3.49 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加えて 90°C で 15 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して表題化合物 (6.83 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.35 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.80-3.40 (4H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.76 (1H, dm, $J=8.0$ Hz), 7.85 (1H, dm, $J=8.0$ Hz), 8.00 (1H, dm, 8.0 Hz), 8.09 (1H, dm, $J=8.0$ Hz)

Hz), 8.25 (1H, bs), 8.40 (1H, bs), 8.41 (1H, m), 10.10 (1H, s)。

3) 3'-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-ホルミル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (3.81 g) のメタノール (50 ml) 溶液に 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド (2.37 g) および モレキュラーシーブス 3A (4.0 g) を加えた後、室温で 1.5 時間撹拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した後、モレキュラーシーブスをろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール-THF (1:1) の混合溶媒 (100 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.89 g) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間撹拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、目的化合物 (3.71 g) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.78 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.85-3.00 (4H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.85 (3H, m), 7.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.05 (1H, s)。

4) 3'-((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノメチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (506 mg)、trans-けい皮酸 (163 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI \cdot HCl; 211 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT; 149 mg) をジクロロメタン (15 ml) と DMF (7 ml) の混合溶媒に溶解し、室温で 18 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=98/2) で精製して目的化合物 (284 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.66 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.60 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.10-7.90 (16H, m), 8.05 (1H, s)。

MS (APCI+): 637 (M+H)

実施例 2

3'-((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-

ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド塩酸塩

3'-{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (200 mg) を 4 規定塩化水素酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (198 mg) を得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.10 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 4.73 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.25 (1H, s), 9.03 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₃₇H₄₀N₄O₄S · HCl · 1.5H₂O):

計算値、C: 63.46; H: 6.33; N: 8.00; Cl: 5.08

実験値、C: 63.65; H: 6.51; N: 7.86; Cl: 5.25

実施例 3

3'-{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[4-フェニルブタノイル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

実施例 1 と同様にして目的化合物 (277 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75-1.85 (8H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.60-2.95 (4H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 4.62 (2H, s), 7.05-7.95 (18H, m), 8.13 (1H, s), 8.71 (1H, m).

MS (ESI+): 653 (M+H)

実施例 4

3'-{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[4-フェニルブタノイル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例 2 と同様にして目的化合物 (185 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75-2.10 (8H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.23 (1H, s), 9.02 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₃₉H₄₄N₄O₄S · HCl · H₂O):

計算値、C: 64.53; H: 6.70; N: 7.92; Cl: 5.01

実験値、C: 64.39; H: 6.82; N: 7.86; Cl: 5.20

実施例 5

3'-{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-{[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (506 mg) の DMF (10 ml) 溶液にピリジン (0.16 ml) およびベンジルオキシアセチルクロリド (0.16 ml) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=9/8

/2) で精製して目的化合物 (257 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (4H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.20-3.40 (8H, m), 4.17 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

MS (ESI+): 655 (M+H)

実施例 6

3'-{[(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ]メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド塩酸塩

実施例 2 と同様にして目的化合物 (155 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-2.10 (4H, m), 3.80-3.15 (6H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

元素分析 (分子式 C₃₇H₄₂N₄O₄S · HCl · 1.5H₂O):

計算値、C: 61.87; H: 6.45; N: 7.80; Cl: 4.94

実験値、C: 61.76; H: 6.31; N: 7.73; Cl: 5.25

実施例 7

N-[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1) 3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)イミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (10.0 g) のメタノール (200 ml) 溶液に トラミン (10.0 g) および モレキュラーシーブス 3A (40 g) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した後、モレキュラーシーブスをろ去し、ろ液を減圧下で濃縮し表題化合物 (15.0 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.94 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.85 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.4 Hz).

2) 3'-{[(4-ワングレジンフェネチル)イミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)イミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (15.0 g) の DMF (300 ml) 溶液にナトリウムメトキシドメタノール溶液 (4.8M; 8.7 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌後、ワングブロモレジン (15.9 g) の DMF (200 ml) 懸濁液を加えた。

反応混合物を 80℃ で 17 時間攪拌し、水で希釈した後溶媒をろ去した。得られた樹脂を DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃ で乾燥して表題化合物 (19.9 g) を得た。

Magic Angle Spinning (MAS)-NMR (CDCl₃) δ: 3.83

(カルボン酸メチル), 8.13 (イミン)

IR (KBr): 1643 cm^{-1}

化合物の樹脂への担持量: 0.83 mmol/g (元素分析: N: 1.16%より算出)

3) 3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)イミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (19.9 g) とメタノール-THF (1:1) 混合溶媒 (400 ml) の混合物に水素化ホウ素ナトリウム (1.87 g) を加え、室温で 18 時間撹拌した。水で希釈後溶媒をろ去し、得られた樹脂を THF、THF-水 (1:1) 混合溶媒、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表題化合物 (20.4 g) を得た。

MAS-NMR (CDCl_3) δ : 3.83 (カルボン酸メチル)

4) 3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル (20.0 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (165 ml) およびジオキサン (330 ml) の混合物を 80 °C で 6 2 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を THF、THF-酢酸 (1:1) 混合溶媒、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表題化合物 (19.5 g) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して 3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸を得、HPLC 分析およびマスマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A): 純度 96% (保持時間: 2.612 分)

MS (APCI+): 348 (M+H)

5) N-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (30 mg) の DMF (1.5 ml) 懸濁液に tert-ブチル [4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチルカルバメート (61 mg)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP; 133mg)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 44ml) を加え、室温で 3 8 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表題化合物 (30 mg) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマスマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件A): 純度 64% (保持時間: 2.391

分)

MS (APCI+): 472 (M+H)

6) N-[[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

N-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-[[(4-ワングレジンフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド (30 mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、4-ブロモけい皮酸 (29 mg)、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI; 24 ml)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (H OAT; 21 mg) を加え、室温で 20 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥した。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 1 ml) で処理後、分取 HPLC により精製を行って目的化合物 (6.6 mg) を得た。

¹H-NMR (Acetone- d_6) δ : 1.00-1.10 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.25-3.80 (4H, m), 4.79 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=14.4 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.20-8.00 (13H, m), 8.13 (1H, s).

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.730 分)

MS (APCI+): 680 (M+H), 682

実施例 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 8

30 3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル]-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.8 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.239 分)

MS (APCI+): 574 (M+H)

実施例 9 3' - { ([4 - ヒドロキシフェネチル] [(ベンジルオキシ) アセチル] アミノ) メチル } - N - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.7 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 98% (保持時間: 3.166 分)

MS (APCI+): 592 (M+H)

実施例 10

3'-[[(4-ヒドロキシフェネチル)[4-フェニルブタノイル]アミノ]メチル]-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

50

115

収量 : 6.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.330 分)

MS (APCI+) : 590 (M+H)

【0070】実施例 11

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 97% (保持時間 : 3.225 分)

MS (APCI+) : 615 (M+H)

実施例 12

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.146 分)

MS (APCI+) : 601 (M+H)

実施例 13

3'-{([E]-3-(2-フリル)-2-プロペノイル][4-ヒドロキシフェネチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.136 分)

MS (APCI+) : 564 (M+H)

実施例 14

3'-{([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][4-ヒドロキシフェネチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 95% (保持時間 : 3.309 分)

MS (APCI+) : 640 (M+H), 642

実施例 15

3'-{([4-ヒドロキシフェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.538 分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 16

116

(E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-フェニル-N-{[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.465 分)

MS (APCI+) : 670 (M+H)

実施例 17

10 2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 99% (保持時間 : 3.538 分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

実施例 18

20 2-(ベンジルオキシ)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-{[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 99% (保持時間 : 3.416 分)

MS (APCI+) : 688 (M+H)

実施例 19

30 N-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-N-{[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.555 分)

MS (APCI+) : 686 (M+H)

実施例 20

40 N-[2-((4-ヒドロキシフェネチル){[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)-2-オキシエチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 98% (保持時間 : 3.281 分)

MS (APCI+) : 701 (M+H)

【0071】実施例 21

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-{[3'-{([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

50 収量 : 1.0 mg

117

HPLC 分析 (条件A) : 純度 96% (保持時間 : 3.455 分)

MS (APCI+) : 711 (M+H)

実施例 2 2

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 90% (保持時間 : 3.371 分)

MS (APCI+) : 697 (M+H)

実施例 2 3

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-メチル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 100% (保持時間 : 3.483 分)

MS (APCI+) : 638 (M+H)

実施例 2 4

(E)-3-(2-フリル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 95% (保持時間 : 3.391 分)

MS (APCI+) : 660 (M+H)

実施例 2 5

(E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-3-(3-ピリジル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 95% (保持時間 : 2.907 分)

MS (APCI+) : 671 (M+H)

実施例 2 6

2-(3-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 94% (保持時間 : 3.538 分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

実施例 2 7

2-(2-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-

118

{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.2 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度 93% (保持時間 : 3.518 分)

MS (APCI+) : 736 (M+H), 738

実施例 2 8

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2-(4-ピリジニルスルファニル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.427 分)

MS (APCI+) : 691 (M+H)

実施例 2 9

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.666 分)

MS (APCI+) : 688 (M+H)

実施例 3 0

(E)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.709 分)

MS (APCI+) : 700 (M+H)

【 0 0 7 2 】 実施例 3 1

N-(5-アミノベンチル)-3'-[[2-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.1 mg

40 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.633 分)

MS (APCI+) : 628 (M+H), 630

実施例 3 2

N-(5-アミノベンチル)-3'-[(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.629 分)

50 MS (APCI+) : 578 (M+H)

実施例 3 3

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)
[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}
[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオ
ロ酢酸塩

収量: 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.568
分)

MS (APCI+): 603 (M+H)

実施例 3 4

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[[2-(2-ブロモフェニル)ア
セチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'
-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.607
分)

MS (APCI+): 628 (M+H), 630

実施例 3 5

N-(5-アミノペンチル)-3'-{[[2-(2-ブロモフェニル)
アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'
-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフ
ルオロ酢酸塩

収量: 10.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.689
分)

MS (APCI+): 640 (M+H), 642

実施例 3 6

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)
(4-フェニルプロパノイル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニ
ル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.660
分)

MS (APCI+): 592 (M+H)

実施例 3 7

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[(4-ヒドロキシフェネチル)
[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル}
[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオ
ロ酢酸塩

収量: 1.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.594
分)

MS (APCI+): 617 (M+H)

実施例 3 8

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[[2-(2-フリル)-2-プロ
パノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,
1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸
塩

収量: 6.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.562

分)

MS (APCI+): 566 (M+H)

実施例 3 9

N-(6-アミノヘキシル)-3'-{[[2-(3-ブロモフェニル)ア
セチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル}[1,1'
-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.640
分)

10 MS (APCI+): 644 (M+H), 646

実施例 4 0

N-[[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[2
-(4-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチ
ル)アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.678
分)

MS (APCI+): 668 (M+H), 670

20 【0073】 実施例 4 1

N-[[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[2
-(ベンジルオキシ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)
アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.604
分)

MS (APCI+): 620 (M+H)

実施例 4 2

30 N-[[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[4
-ヒドロキシフェネチル](4-フェニルプロパノイル)アミ
ノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフ
ルオロ酢酸塩

収量: 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.685
分)

MS (APCI+): 618 (M+H)

実施例 4 3

N-[[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[4
-ヒドロキシフェネチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロ
パノイル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カル
ボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.623
分)

MS (APCI+): 643 (M+H)

実施例 4 4

N-[[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル]-3'-{[[4
-ヒドロキシフェネチル][2-(1H-インドール-3-イル)ア
セチル]アミノ]メチル}[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキ

50

121

サミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.587 分)

MS (APCI+) : 629 (M+H)

実施例 4 5

N-{{[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.591 分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 4 6

N-{{[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(3-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.673 分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 4 7

N-{{[3-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 8.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.746 分)

MS (APCI+) : 680 (M+H), 682

実施例 4 8

N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[4-ヒドロキシフェネチル](E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.630 分)

MS (APCI+) : 602 (M+H)

実施例 4 9

N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(4-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.668 分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

122

実施例 5 0

N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(ベンジルオキシ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.593 分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

10 【 0 0 7 4 】 実施例 5 1

N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[4-ヒドロキシフェネチル](4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.680 分)

MS (APCI+) : 618 (M+H)

実施例 5 2

20 N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(ベンゾイルアミノ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.521 分)

MS (APCI+) : 633 (M+H)

実施例 5 3

30 N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[4-ヒドロキシフェネチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.608 分)

MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例 5 4

40 N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[4-ヒドロキシフェネチル][2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.570 分)

MS (APCI+) : 629 (M+H)

実施例 5 5

50 N-{{[4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル}-3'-[[[2-(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

123

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.577 分)

MS (APCI+) : 592 (M+H)

実施例 5 6

N-([4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)(E)-3-(3-ピリジル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.305 分)

MS (APCI+) : 603 (M+H)

実施例 5 7

N-([4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-{[2-(3-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.667 分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 5 8

N-([4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-{[2-(2-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.648 分)

MS (APCI+) : 668 (M+H), 670

実施例 5 9

N-([4-(アミノメチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)[2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.570 分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

実施例 6 0

N-(4-アミノシクロヘキシル)-3'-{[2-(4-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.617 分)

MS (APCI+) : 640 (M+H), 642

【0075】実施例 6 1

124

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(4-プロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.590 分)

MS (APCI+) : 600 (M+H), 602

実施例 6 2

10 N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(ベンジルオキシ)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.527 分)

MS (APCI+) : 552 (M+H)

実施例 6 3

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)(4-フェニルブタノイル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 8.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.610 分)

MS (APCI+) : 550 (M+H)

実施例 6 4

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.5 mg

30 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.541 分)

MS (APCI+) : 575 (M+H)

実施例 6 5

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)[2-(1H-インドール-3-イル)アセチル]アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

40 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.503 分)

MS (APCI+) : 561 (M+H)

実施例 6 6

N-(3-アミノプロピル)-3'-{[2-(4-ヒドロキシフェネチル)(3-メチルブタノイル)アミノ}メチル [1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間 : 1.555 分)

MS (APCI+) : 502 (M+H)

50 実施例 6 7

125

N-(3-アミノプロピル)-3'-[[2-(3-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
収量: 10.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.592 分)

MS (APCI+): 600 (M+H), 602

実施例 6 8

N-(3-アミノプロピル)-3'-[[2-(2-ブロモフェニル)アセチル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
収量: 9.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.569 分)

MS (APCI+): 600 (M+H), 602

実施例 6 9

N-(3-アミノプロピル)-3'-[[4-(4-ヒドロキシフェネチル)[2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
収量: 9.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.498 分)

MS (APCI+): 552 (M+H)

実施例 7 0

N-(3-アミノプロピル)-3'-[[[4-(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペノイル](4-ヒドロキシフェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩
収量: 10.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間: 1.658 分)

MS (APCI+): 612 (M+H), 614

【0076】実施例 7 1

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][4-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1) 2-[(3-ブロモベンゾイル)アミノ]エチルカルバミン酸ワングレジンエステル4-ニトロフェノキシカルボニルワングレジン (7.00 g)、N-(2-アミノエチル)-3-プロモベンズアミド (3.52 g)、DIEA (4.26 ml) と DMF (60 ml) の混合物を室温で 20 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃ で乾燥して表題化合物 (6.8 g) を得た。化合物の樹脂への担持量は 0.94 mmol/g (元素分析: Br: 7.51%より算出) であった。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-(2-アミノエチル)-3-プロモベンズアミドを得、HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

126

HPLC 分析 (条件A): 純度 96% (保持時間: 1.208 分)

MS (APCI+): 243 (M+H), 245

2) 2-[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル

2-[(3-プロモベンゾイル)アミノ]エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (6.50 g) の 1,2-ジメトキシエタン (200 ml) 懸濁液にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (706 mg) および 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (30.6 ml) を加え、さらに 3-ホルミルボロン酸 (4.58 g) を加えて 80℃ で 20 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃ で乾燥して表題化合物 (6.68 g) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-(2-アミノエチル)-3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

20 HPLC 分析 (条件A): 純度 95% (保持時間: 2.295 分)

MS (APCI+): 269 (M+H)

3) 2-[(3'-[(4-(アミノスルホニル)フェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル

2-[(3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (30 mg)、4-(2-アミノスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) および 5% 酢酸ジクロロメタン溶液 (2 ml) の混合物を室温で 30 分撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg) を加えてさらに室温で 15 時間撹拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃ で乾燥して表題化合物 (30 mg) を得た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル]アミノ]メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドを得、HPLC 分析およびマススペクトルの測定を行った。

40 HPLC 分析 (条件A): 純度 88% (保持時間: 0.857 分)

MS (APCI-): 451 (M-H)

4) N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][4-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ]メチル)[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

2-[(3'-[(4-(アミノスルホニル)フェネチル)アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルボニル]アミノ}エチルカルバミン酸ワングレジンエステル (30mg) の DMF (2 ml) 懸濁液に、けい皮酸 (29 mg)、DIPCI (27 mg)

50

1)、HOAT (23 mg) を加え、室温で 15 時間撹拌した。
溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃ で乾燥した。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 1 ml) で処理後、分取 HPLC により精製を行って目的化合物 (5.4 mg) を得た。

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ: 3.00-3.20 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.45-6.60 (1H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.25-8.00 (17H, m), 8.31 (1H, s).

HPLC 分析 (条件B): 純度 97% (保持時間: 1.492 分)

MS (APCI-): 581 (M-H)

実施例 7 1 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 7 2

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.535 分)

MS (APCI-): 647 (M-H), 649

実施例 7 3

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.445 分)

MS (APCI-): 599 (M-H)

実施例 7 4

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][4-フェニルブタノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.540 分)

MS (APCI-): 597 (M-H)

実施例 7 5

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(2-フリル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.427 分)

MS (APCI-): 571 (M-H)

実施例 7 6

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.524 分)

MS (APCI-): 647 (M-H), 649

実施例 7 7

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(2-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.0 mg

10 HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.499 分)

MS (APCI-): 647 (M-H), 649

実施例 7 8

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.498 分)

MS (APCI-): 611 (M-H)

20 実施例 7 9

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.431 分)

MS (APCI-): 599 (M-H)

実施例 8 0

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.325 分)

MS (APCI-): 585 (M-H)

【0077】実施例 8 1

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.374 分)

MS (APCI-): 597 (M-H)

実施例 8 2

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]アミノ)メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.4 mg

50 HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間 1.592 分)

MS (APCI-) : 599 (M-H)

実施例 8 3

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(アミノスルホニル)ベンジル)[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.476分)

MS (APCI-) : 567 (M-H)

実施例 8 4

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(アミノスルホニル)ベンジル)[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.478分)

MS (APCI-) : 597 (M-H)

実施例 8 5

N-(2-アミノエチル)-3'--(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル)[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.335分)

MS (APCI-) : 544 (M-H)

実施例 8 6

N-(2-アミノエチル)-3'--(2-(1H-インドール-3-イル)アセチル)[2-(2-オキソ-1-ピロリジニル)エチル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.425分)

MS (APCI-) : 550 (M-H)

実施例 8 7

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-フェニルブタノイル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.722分)

MS (APCI-) : 524 (M-H)

実施例 8 8

N-(2-アミノエチル)-3'--(3-(3-プロモフェニル)アセチル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.722分)

MS (APCI+) : 576 (M+H), 578

実施例 8 9

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}

メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.549分)

MS (APCI-) : 524 (M-H)

実施例 9 0

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル)[4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.652分)

MS (APCI+) : 574 (M+H)

【 0078 】 実施例 9 1

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)[4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.647分)

MS (APCI+) : 604 (M+H)

実施例 9 2

N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.743分)

MS (APCI-) : 516 (M-H)

実施例 9 3

30 N-(2-アミノエチル)-3'--(4-(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.740分)

MS (APCI-) : 546 (M-H)

実施例 9 4

3'--(4-(アミノスルホニル)フェネチル)[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

1) 3-プロモ-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]ベンズアミド

4-(4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ)ブチルアミノメチルレジン (ホルミルレジン : 4.20 g)、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (2.13 ml) および 5%酢酸ジクロロメタン溶液 (100 ml) の混合物を室温で 30 分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.56 g) を加えてさらに室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、樹脂を DMF、DMF-水 (1:1) 混合溶媒、DMF、THF およびメ

タノールで順次洗浄後、減圧下 50℃で乾燥した。得られた樹脂を DMF (80 ml) に懸濁し、3-プロモ安息香酸 (3.38 g)、PyBOP (8.74 g) および DIEA (2.93 ml) を加えて室温で 15 時間攪拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およびメタノールで順次洗浄後、減圧下 50℃で乾燥して表題化合物 (6.18 g) を得た。化合物の樹脂への担持量は 0.95 mmol/g (元素分析: Br: 7.55%より算出) であった。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジクロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して 3-プロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]ベンズアミドを得、HPLC 分析およびマスマスペクトルの測定を行った。

HPLC 分析 (条件 B): 純度 98% (保持時間: 1.460 分)

MS (APCI+): 297 (M+H), 299

2) 3'-ホルミル-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
実施例 71 の 2) と同様にして製造した。

HPLC 分析 (条件 B): 純度 95% (保持時間: 1.214 分)

MS (APCI+): 323 (M+H)

3) 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル]アミノ)メチル-N-ホルミルレジン-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド
実施例 71 の 3) と同様にして製造した。

収量: 30 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 73% (保持時間: 1.030 分)

MS (APCI+): 507 (M+H)

4) 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 71 の 4) と同様にして製造した。

収量: 4.7 mg

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ: 1.90-2.20 (4H, m), 3.05 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.40-3.65 (7H, m), 3.70-4.00 (4H, m), 4.80 (2H, s), 6.40-6.60 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.20-8.00 (15H, m), 8.22 (1H, s).

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間: 1.543 分)

MS (APCI-): 667 (M1H)

実施例 94 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 95

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-プロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.7 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 91% (保持時間 1.577 分) 50

MS (APCI+): 703 (M+H), 705

実施例 96

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-プロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.7 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.571 分)

MS (APCI+): 703 (M+H), 705

10 実施例 97

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(2-プロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.2 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.543 分)

MS (APCI+): 703 (M+H), 705

実施例 98

20 3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.2 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.543 分)

MS (APCI+): 637 (M+H)

実施例 99

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.8 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.497 分)

MS (APCI+): 655 (M+H)

【0079】実施例 100

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][4-フェニルブタノイル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.7 mg

40 HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.581 分)

MS (APCI+): 653 (M+H)

実施例 101

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][3-(1H-インドル-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件 B): 純度 100% (保持時間 1.524 分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

50 実施例 102

133

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(4-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 4.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.467分)

MS (APCI+): 655 (M+H)

実施例 103

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.491分)

MS (APCI+): 655 (M+H)

実施例 104

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(3-フルオロフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.490分)

MS (APCI+): 643 (M+H)

実施例 105

3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチル][2-(ベンゾイルアミノ)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.413分)

MS (APCI+): 668 (M+H)

実施例 106

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.564分)

MS (APCI+): 689 (M+H), 691

実施例 107

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(2-ブロモフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.534分)

MS (APCI+): 689 (M+H), 691

実施例 108

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-フェニル

134

-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.532分)

MS (APCI+): 623 (M+H)

実施例 109

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.480分)

MS (APCI+): 641 (M+H)

【0080】実施例 110

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル](4-フェニルブタノイル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

20 収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.576分)

MS (APCI+): 639 (M+H)

実施例 111

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.503分)

30 MS (APCI+): 664 (M+H)

実施例 112

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(3-メトキシフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.485分)

MS (APCI-): 641 (M-H)

実施例 113

40 3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100% (保持時間1.527分)

MS (APCI+): 653 (M+H)

実施例 114

3'-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][2-(3-フルオロフェニル)アセチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

50 ト

135

リフルオロ酢酸塩

収量 : 4.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100% (保持時間1.494分)

MS (APCI+) : 629 (M+H)

実施例 115

3'-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.230分)

MS (APCI+) : 625 (M+H), 627

実施例 116

3'-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.236分)

MS (APCI+) : 625 (M+H), 627

実施例 117

3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.320分)

MS (APCI+) : 625 (M+H), 627

実施例 118

3'-([2-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.316分)

MS (APCI+) : 559 (M+H)

実施例 119

3'-([2-(4-フェニルブタノイル)[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.234分)

MS (APCI+) : 575 (M+H)

【0081】実施例 120

136

3'-([2-(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル)[2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.308分)

MS (APCI+) : 600 (M+H)

実施例 121

10 3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル][2-(4-ピリジニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.264分)

MS (APCI+) : 577 (M+H)

実施例 122

20 3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.749分)

MS (APCI+) : 630 (M+H), 632

実施例 123

30 3'-([2-(2-チエニル)エチル][2-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.728分)

MS (APCI+) : 564 (M+H)

実施例 124

40 3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.682分)

MS (APCI+) : 582 (M+H)

実施例 125

50 3'-([2-(4-フェニルブタノイル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.776分)

分)

MS (APCI+): 580 (M+H)

実施例 1 2 6

3'-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.701分)

MS (APCI+): 605 (M+H)

実施例 1 2 7

3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.667分)

MS (APCI+): 582 (M+H)

実施例 1 2 8

3'-([2-(3-メトキシフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.672分)

MS (APCI+): 582 (M+H)

実施例 1 2 9

3'-([3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.715分)

MS (APCI+): 594 (M+H)

【0082】実施例 1 3 0

3'-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.700分)

MS (APCI+): 570 (M+H)

実施例 1 3 1

3'-([2-(ベンゾイルアミノ)アセチル][2-(2-チエニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]

[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.583分)

MS (APCI+): 595 (M+H)

実施例 1 3 2

3'-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 1.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.753分)

MS (APCI+): 694 (M+H), 696

実施例 1 3 3

3'-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 3.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.729分)

MS (APCI+): 694 (M+H), 696

実施例 1 3 4

3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 98 % (保持時間1.721分)

MS (APCI+): 694 (M+H), 696

実施例 1 3 5

3'-([3-(フェニル)-2-プロペノイル][4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.705分)

MS (APCI+): 628 (M+H)

実施例 1 3 6

3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル][4-(1,2,3-チアジアゾール4-イル)アミノ)メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.662分)

MS (APCI+): 646 (M+H)

実施例 1 3 7

3'-([4-(フェニルブタノイル)[4-(1, 2, 3,-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.759 分)

MS (APCI+) : 644 (M+H)

実施例 1 3 8

3'-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル][4-(1, 2, 3,-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.680 分)

MS (APCI+) : 669 (M+H)

実施例 1 3 9

3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3,-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.652 分)

MS (APCI+) : 646 (M+H)

【 0 0 8 3 】 実施例 1 4 0

3'-([2-(3-メトキシフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3,-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.651 分)

MS (APCI+) : 582 (M+H)

実施例 1 4 1

3'-([(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル][4-(1, 2, 3,-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.708 分)

MS (APCI+) : 658 (M+H)

実施例 1 4 2

3'-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.673 分)

MS (APCI+) : 634 (M+H)

実施例 1 4 3

3'-([2-(ベンゾイルアミノ)アセチル][4-(1, 2, 3-チアジアゾール4-イル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 4.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.566 分)

MS (APCI+) : 659 (M+H)

実施例 1 4 4

3'-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.0 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.831 分)

MS (APCI+) : 638 (M+H), 640

実施例 1 4 5

3'-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.822 分)

MS (APCI+) : 638 (M+H), 640

実施例 1 4 6

3'-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 98 % (保持時間1.814分)

MS (APCI+) : 638 (M+H), 640

実施例 1 4 7

3'-([(E)-3-フェニル-2-プロペノイル][3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.798 分)

MS (APCI+) : 572 (M+H)

実施例 1 4 8

50 3'-([2-(ベンジルオキシ)アセチル][3-フェニルプロピル)

ル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.754分)

MS (APCI+): 590 (M+H)

実施例 149

3'-([4-フェニルブタノイル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 収量: 4.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.844分)

MS (APCI+): 588 (M+H)

【0084】実施例 150

3'-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.761分)

MS (APCI+): 613 (M+H)

実施例 151

3'-([2-(4-メトキシフェニル)アセチル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.2 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.724分)

MS (APCI+): 590 (M+H)

実施例 152

3'-([2-(3-メトキシフェニル)アセチル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.737分)

MS (APCI+): 590 (M+H)

実施例 153

3'-([[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル](3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.791分)

MS (APCI+): 602 (M+H)

実施例 154

3'-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.758分)

10 MS (APCI+): 578

実施例 155

3'-([2-(ベンゾイルアミノ)アセチル)(3-フェニルプロピル)アミノ}メチル)-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.648分)

MS (APCI+): 603 (M+H)

20 実施例 156

メチル 4-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.740分)

MS (APCI+): 668 (M+H), 670

実施例 157

30 メチル 4-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 94 % (保持時間1.735分)

MS (APCI+): 668 (M+H), 670

実施例 158

メチル 4-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 95 % (保持時間1.718分)

MS (APCI+): 668 (M+H), 670

実施例 159

メチル 4-([[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

50 収量: 1.5 mg

143

HPLC 分析 (条件B) : 純度 97 % (保持時間1.700分)
MS (APCI+) : 602 (M+H)

【0085】実施例160

メチル 4-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエート
トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.648分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

実施例161

メチル 4-[(4-フェニルブタノイル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.748分)

MS (APCI+) : 618 (M+H)

実施例162

メチル 4-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.674分)

MS (APCI+) : 643 (M+H)

実施例163

メチル 4-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.641分)

MS (APCI+) : 620 (M+H)

実施例164

メチル 4-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]{[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.697分)

MS (APCI+) : 632 (M+H)

実施例165

メチル 4-[(2-(3-フルオロフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,

144

1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]メチル]ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.672分)

MS (APCI+) : 608 (M+H)

実施例166

10 メチル 6-([2-(4-ブロモフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]ヘキサノエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.696分)

MS (APCI+) : 648 (M+H), 650

実施例167

20 メチル 6-([2-(3-ブロモフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]ヘキサノエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.691分)

MS (APCI+) : 648 (M+H), 650

実施例168

30 メチル 6-([2-(2-ブロモフェニル)アセチル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]ヘキサノエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.670分)

MS (APCI+) : 648 (M+H), 650

実施例169

40 メチル 6-([E)-3-フェニル-2-プロペノイル]{[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]ヘキサノエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

40 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.655分)

MS (APCI+) : 582 (M+H)

【0086】実施例170

メチル 6-([4-フェニルブタノイル){[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ]カルボニル}[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル]アミノ]ヘキサノエートトリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.699分)

MS (APCI+): 598 (M+H)

実施例 171

メチル 6-([3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]
 {[3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニ
 ル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキサノ
 エート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.629 分)

MS (APCI+): 623 (M+H)

実施例 172

メチル 6-([E]-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノ
 イル][3'-([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カル
 ボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキ
 サノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.659 分)

MS (APCI+): 612 (M+H)

実施例 173

メチル 6-([2-(3-フルオロフェニル)アセチル][3'-
 ([2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ)カルボニル][1,
 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)ヘキサノエート
 トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.620 分)

MS (APCI+): 588 (M+H)

実施例 174

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-ブロモフェ
 ニル)-N-([3'-([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

1) 4-[3-[1-(3-ブロモベンゾイル)-4-ピペリジニル]プロ
 ピル]-1-ピペリジンカルボン酸ワングレジンエステル
 4-ニトロフェノキシカルボニルワングレジン (6.00 g)
 、(3-ブロモフェニル)[4-[3-(4-ピペリジニル)プロピ
 ル]-1-ピペリジニル]メタノン塩酸塩 (4.66 g)、DIEA
 (3.76 ml) と DMF (50 ml) の混合物を室温で 20 時間攪
 拌した。溶媒をろ去し、得られた樹脂を DMF、THF およ
 びメタノールで順次洗浄後、減圧下 50 °C で乾燥して表
 題化合物 (6.95 g) を得た。化合物の樹脂への担持量は
 0.72 mmol/g (元素分析: Br: 5.77% より算出) であっ
 た。得られた樹脂 (5 beads) をトリフルオロ酢酸-ジク
 ロロメタン (1:1; 50 ml) で処理して (3-ブロモフェニ
 ル)[4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル]
 メタノンを得、HPLC 分析およびマスマスペクトルの測定
 を行った。

HPLC 分析 (条件B): 純度 97% (保持時間: 1.437 分)

MS (APCI+): 393 (M+H), 395

2) 4-[3-[1-[3'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-3-イル]
 カルボニル]-4-ピペリジニル]プロピル]-1-ピペリジン
 カルボン酸ワングレジンエステル

実施例 71 の 2) と同様にして製造した。

収量: 7.60 g

HPLC 分析 (条件B): 純度 94% (保持時間: 1.484 分)

MS (APCI+): 419 (M+H)

10 3) 4-[3-[1-[3'-([4-(アミノスルホニル)フェネチ
 ル]アミノ)メチル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]カルボニ
 ル]-4-ピペリジニル]プロピル]-1-ピペリジンカルボン
 酸ワングレジンエステル

実施例 71 の 3) と同様にして製造した。

収量: 30 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 67 % (保持時間: 1.293 分)

MS (APCI+): 603 (M+H)

4) N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-ブロモ
 フェニル)-N-([3'-([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-
 1-ピペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イ
 ル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 71 の 4) と同様にして製造した。

収量: 6.0 mg

¹H-NMR (Acetone-d₆) δ: 1.00-2.00 (16H, m), 2.90-
 3.40 (8H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m),
 3.81 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.55-6.65 (2H, m), 7.1
 4-7.25 (4H, m), 7.30-7.50 (8H, m), 7.60-7.90 (2H,
 m).

30 HPLC 分析 (条件B): 純度 98% (保持時間: 1.702 分)

MS (APCI+): 798 (M+H), 800

実施例 174 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 175

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-ブロモフェ
 ニル)-N-([3'-([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.8 mg

40 HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.687 分)

MS (APCI-): 797 (M-H), 799

実施例 176

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(2-ブロモフェ
 ニル)-N-([3'-([4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル]カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.677 分)

50 分)

147

MS (APCI-) : 797 (M-H), 799

実施例 177

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-3-フェニル-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.656 分)

MS (APCI-) : 731 (M-H)

実施例 178

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(ベンジルオキシ)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.625 分)

MS (APCI-) : 751 (M-H)

実施例 179

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-4-フェニル-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.700 分)

MS (APCI-) : 747 (M-H)

【0087】実施例 180

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.615 分)

MS (APCI-) : 749 (M-H)

実施例 181

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-メトキシフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.619 分)

MS (APCI-) : 749 (M-H)

実施例 182

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-3-(4-メトキシフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

148

イル}メチル}-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.661 分)

MS (APCI-) : 761 (M-H)

実施例 183

N-[4-(アミノスルホニル)フェネチル]-2-(3-フルオロフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.633 分)

MS (APCI-) : 737 (M-H)

実施例 184

N-[2-((4-(アミノスルホニル)フェネチル){3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル)アミノ]-2-オキシエチル]ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

20 収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.563 分)

MS (APCI-) : 762 (M-H)

実施例 185

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(4-ブロモフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.698 分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

実施例 186

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-ブロモフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.686 分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

実施例 187

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(2-ブロモフェニル)-N-{{3'-((4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.676 分)

MS (APCI-) : 783 (M-H), 785

50

実施例 188

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-フェニル-N-
 {[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)
 カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}-2-
 プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.615
 分)

MS (APCI-) : 717 (M-H)

実施例 189

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(ベンジルオキシ)-
 N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)
 カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アセトアミド
 トリフルオロ酢酸塩

収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.622
 分)

MS (APCI-) : 735 (M-H)

【0088】実施例 190

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-4-フェニル-N-([3'-
 -(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)
 カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)ブタナ
 ミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.692
 分)

MS (APCI-) : 733 (M-H)

実施例 191

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(4-メトキシフェ
 ニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.603
 分)

MS (APCI-) : 735 (M-H)

実施例 192

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-メトキシフェ
 ニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.609
 分)

MS (APCI-) : 735 (M-H)

実施例 193

(E)-N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-3-(4-メトキシ
 フェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-
 1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イ
 ル]メチル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.647
 分)

MS (APCI-) : 747 (M-H)

実施例 194

N-[4-(アミノスルホニル)ベンジル]-2-(3-フルオロフェ
 ニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピ
 ペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メ
 チル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

10 収量 : 5.1 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.624
 分)

MS (APCI-) : 723 (M-H)

実施例 195

N-[2-([4-(アミノスルホニル)ベンジル][3'-(4-[3-(4-
 -ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル]
 [1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ]-2-オキシエ
 チル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.1 mg

20 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.540
 分)

MS (APCI-) : 748 (M-H)

実施例 196

2-(4-プロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
 ル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフ
 ェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]
 アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.7 mg

30 HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.469
 分)

MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

実施例 197

2-(3-プロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
 ル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフ
 ェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]
 アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.491
 分)

40 MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

実施例 198

2-(2-プロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニ
 ル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフ
 ェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]
 アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.470
 分)

MS (APCI+) : 721 (M+H), 723

50 実施例 199

151

(E)-3-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.454 分)

MS (APCI+): 655 (M+H)

【0089】実施例 200

4-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.495 分)

MS (APCI+): 672 (M+H)

実施例 201

3-(1H-インドール-3-イル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.416 分)

MS (APCI+): 694 (M+H)

実施例 202

2-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.417 分)

MS (APCI+): 673 (M+H)

実施例 203

2-(3-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.6 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.419 分)

MS (APCI+): 673 (M+H)

実施例 204

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.1 mg

152

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.447 分)

MS (APCI+): 685 (M+H)

実施例 205

2-(3-フルオロフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(4-ピリジニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.430 分)

MS (APCI+): 661 (M+H)

実施例 206

N-(2-オキソ-2-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-2-(4-ピリジニル)エチル)アミノ)エチル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.369 分)

MS (APCI+): 686 (M+H)

実施例 207

2-(4-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.871 分)

MS (APCI+): 726 (M+H), 728

実施例 208

2-(3-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.860 分)

MS (APCI+): 726 (M+H), 728

40 実施例 209

2-(2-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル)メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.859 分)

MS (APCI+): 726 (M+H), 728

【0090】実施例 210

50 (E)-3-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロ

ピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.835 分)

MS (APCI+): 660 (M+H)

実施例 2 1 1

2-(ベンジルオキシ)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.803 分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 1 2

4-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.879 分)

MS (APCI+): 676 (M+H)

実施例 2 1 3

3-(1H-インドール-3-イル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.804 分)

MS (APCI+): 701 (M+H)

実施例 2 1 4

2-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.753 分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 1 5

2-(3-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.781

分)

MS (APCI+): 678 (M+H)

実施例 2 1 6

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.6mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.830 分)

MS (APCI+): 690 (M+H)

実施例 2 1 7

2-(3-フルオロフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[2-(2-チエニル)エチル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.807 分)

MS (APCI+): 666 (M+H)

実施例 2 1 8

N-(2-オキソ-2-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)[2-(2-チエニル)エチル]アミノ)エチル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.698 分)

MS (APCI+): 691 (M+H)

30 実施例 2 1 9

2-(4-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.862 分)

MS (APCI+): 790 (M+H), 792

【0091】実施例 2 2 0

40 2-(3-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 5.3 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.852 分)

MS (APCI+): 790 (M+H), 792

実施例 2 2 1

2-(2-ブロモフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)[1,1'-ビフ

155

フェニル]-3-イル]メチル}-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩
収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.841分)

MS (APCI+): 790 (M+H), 792

実施例 2 2 2

(E)-3-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]-2-プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.809分)

MS (APCI+): 724 (M+H)

実施例 2 2 3

2-(ベンジルオキシ)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.781分)

MS (APCI+): 742 (M+H)

実施例 2 2 4

4-フェニル-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.863分)

MS (APCI+): 740 (M+H)

実施例 2 2 5

3-(1H-インドール-3-イル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 92 % (保持時間1.793分)

MS (APCI+): 765 (M+H)

実施例 2 2 6

2-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.775分)

156

MS (APCI+): 742 (M+H)

実施例 2 2 7

2-(3-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.8 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.773分)

10 MS (APCI+): 742 (M+H)

実施例 2 2 8

(E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]-2-プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.803分)

20 MS (APCI+): 754 (M+H)

実施例 2 2 9

2-(3-フルオロフェニル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-N-[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.791分)

MS (APCI+): 730 (M+H)

30 【0092】実施例 2 3 0

N-(2-オキソ-2-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)[3-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]アミノ)エチル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.695分)

MS (APCI+): 755 (M+H)

実施例 2 3 1

40 2-(4-ブロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.925分)

MS (APCI+): 734 (M+H), 736

実施例 2 3 2

2-(3-ブロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)

カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセト
アミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 7.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.829
分)

MS (APCI+): 734 (M+H), 736

実施例 233

2-(2-プロモフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)
カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセト
アミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.904
分)

MS (APCI+): 734 (M+H), 736

実施例 234

(E)-3-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボ
ニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)-2-プロペナミ
ド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.4 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.888
分)

MS (APCI+): 668 (M+H)

実施例 235

2-(ベンジルオキシ)-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カル
ボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトア
ミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.9 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.844
分)

MS (APCI+): 686 (M+H)

実施例 236

4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)-N-([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボ
ニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド ト
リフルオロ酢酸塩

収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.933
分)

MS (APCI+): 684 (M+H)

実施例 237

3-(1H-インドール-3-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-
([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジ
ニル)カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}
プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度100 % (保持時間1.855分)

MS (APCI+): 709 (M+H)

実施例 238

2-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-
([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジ
ニル)カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ア
セトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.833
分)

MS (APCI+): 686 (M+H)

10 実施例 239

2-(3-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-
([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジ
ニル)カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}
アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.5 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.831
分)

MS (APCI+): 686 (M+H)

【0093】実施例 240

20 (E)-3-(4-メトキシフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-
N-([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリ
ジニル)カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチ
ル)-2-プロペナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.3mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.822
分)

MS (APCI+): 698 (M+H)

実施例 241

2-(3-フルオロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)-N-
30 ([3'-
-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジ
ニル)カルボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}
アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.860
分)

MS (APCI+): 674 (M+H)

実施例 242

N-[2-オキソ-2-((3-フェニルプロピル) ([3'-
-(4-[3-(4-
ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル)
40 [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ]エチル]ベン
ズアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.0 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間1.761
分)

MS (APCI+): 699 (M+H)

実施例 243

メチル 4-([2-(4-プロモフェニル)アセチル] ([3'-
-(4-[3-(4-
ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カル
ボニル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル]メチル)アミノ)メチ
50 ル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

159

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.843 分)

MS (APCI+) : 764 (M+H), 766

実施例 2 4 4

メチル 4-[(2-(3-プロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.829 分)

MS (APCI+) : 764 (M+H), 766

実施例 2 4 5

メチル 4-[(2-(2-プロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.822 分)

MS (APCI+) : 764 (M+H), 766

実施例 2 4 6

メチル 4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.803 分)

MS (APCI+) : 698 (M+H)

実施例 2 4 7

メチル 4-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.760 分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

実施例 2 4 8

メチル 4-[(4-フェニルブタノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.848 分)

MS (APCI+) : 714 (M+H)

実施例 2 4 9

160

メチル 4-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.3 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.784 分)

MS (APCI+) : 739 (M+H)

【0094】実施例 2 5 0

10 メチル 4-[(2-(4-メトキシフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.2 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.753 分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

実施例 2 5 1

20 メチル 4-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.5 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.765 分)

MS (APCI+) : 716 (M+H)

実施例 2 5 2

30 メチル 4-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル]{[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.793 分)

MS (APCI+) : 728 (M+H)

実施例 2 5 3

40 メチル 4-[(2-(3-フルオロフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.715 分)

MS (APCI+) : 704 (M+H)

実施例 2 5 4

メチル 4-[(2-(ベンゾイルアミノ)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)メチル]ベンゾエート トリフルオロ酢酸塩

50 収量 : 7.4 mg

161

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.670分)

MS (APCI+) : 729 (M+H)

実施例 255

メチル 6-[(2-(4-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 96 % (保持時間1.802分)

MS (APCI+) : 744 (M+H), 746

実施例 256

メチル 6-[(2-(3-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.804分)

MS (APCI+) : 744 (M+H), 746

実施例 257

メチル 6-[(2-(2-ブロモフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.787分)

MS (APCI+) : 744 (M+H), 746

実施例 258

メチル 6-[(2-(E)-3-フェニル-2-プロペノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 6.0 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.760分)

MS (APCI+) : 678 (M+H)

実施例 259

メチル 6-[(2-(ベンジルオキシ)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.7 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.725分)

MS (APCI+) : 696 (M+H)

【0095】実施例 260

メチル 6-[(4-フェニルブタノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル]

162

[1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.6 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.808分)

MS (APCI+) : 694 (M+H)

実施例 261

メチル 6-[(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 0.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.739分)

MS (APCI+) : 719 (M+H)

実施例 262

メチル 6-[(2-(4-メトキシフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.718分)

MS (APCI+) : 696 (M+H)

実施例 263

メチル 6-[(2-(3-メトキシフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.721分)

MS (APCI+) : 696 (M+H)

実施例 264

メチル 6-[(2-(E)-3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペノイル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.9 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.769分)

MS (APCI+) : 708 (M+H)

実施例 265

メチル 6-[(2-(3-フルオロフェニル)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル}メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 5.4 mg

HPLC 分析 (条件B) : 純度 100 % (保持時間1.7分)

163

MS (APCI+): 684 (M+H)

実施例 2 6 6

メチル 6-[(2-(ベンゾイルアミノ)アセチル){[3'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アミノ)ヘキサノエート トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件B): 純度 100 % (保持時間 1.649 分)

MS (APCI+): 709 (M+H)

実施例 7 と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例 2 6 7

2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.5 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 76% (保持時間: 3.408 分)

MS (APCI-): 734 (M-H), 736

実施例 2 6 8

2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([2'-(4-[2-(4-ピペリジニル)エチル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.724 分)

MS (APCI-): 720 (M-H), 722

実施例 2 6 9

2-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ヒドロキシフェネチル)-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 0.9 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 98% (保持時間: 3.819 分)

MS (APCI-): 734 (M-H), 736

【0096】実施例 2 7 0

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-2-(2-ナフチル)-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.2 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 94% (保持時間: 3.815 分)

MS (APCI+): 708 (M+H)

実施例 2 7 1

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペ

164

リジニル}カルボニル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.5 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.755 分)

MS (APCI+): 711 (M+H)

実施例 2 7 2

N-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-N-([2'-(4-[3-(4-ピペリジニル)プロピル]-1-ピペリジニル)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-イル]メチル}ブタナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.7 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.826 分)

MS (APCI+): 686 (M+H)

実施例 2 7 3

N-([2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル)-2-(4-ブロモフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 85% (保持時間: 3.413 分)

MS (APCI+): 694 (M+H), 696

実施例 2 7 4

4'-([4-(4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

30 収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 88% (保持時間: 3.413 分)

MS (APCI+): 640 (M+H), 642

実施例 2 7 5

4'-([4-(4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

40 HPLC 分析 (条件A): 純度 89% (保持時間: 3.298分)

MS (APCI+): 614 (M+H), 616

実施例 2 7 6

N-(2-アミノエチル)-4'-([4-(4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 15 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 83% (保持時間: 3.886分)

MS (APCI+): 586 (M+H), 588

50 実施例 2 7 7

N-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-4'-([4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 17 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 77% (保持時間: 4.071分)

MS (APCI+): 628 (M+H), 630

実施例 278

N-([2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-4-イル]メチル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-(フェニルアセチル)グリシニアミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 16 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 72% (保持時間: 2.930分)

MS (APCI+): 673 (M+H)

実施例 279

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 22 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 89% (保持時間: 2.819分)

MS (APCI+): 593 (M+H)

【0097】実施例 280

N-([2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-2-(4-ブロモフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 86% (保持時間: 3.327分)

MS (APCI+): 694 (M+H), 696

実施例 281

3'-([4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 15 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 86% (保持時間: 3.275分)

MS (APCI+): 614 (M+H), 616

実施例 282

N-([2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-(フェニルアセチル)グリシニアミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 85% (保持時間: 3.041分)

MS (APCI+): 673 (M+H)

実施例 283

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 12 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 90% (保持時間: 2.965分)

MS (APCI+): 593 (M+H)

実施例 284

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 6.4 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.580分)

MS (APCI+): 586 (M+H), 588

実施例 285

N-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-3'-([4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 1.8 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 98% (保持時間: 3.597分)

MS (APCI+): 628 (M+H), 630

実施例 286

2'-([3'-([4-ブロモフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-イル]カルボニル]アミノ)エチルイミドチオカルバメートトリフルオロ酢酸塩

30 収量: 9.9 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 99% (保持時間: 3.806分)

MS (APCI+): 646 (M+H), 648

実施例 287

N-([2'-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-フェニブタナミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 2.4 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 98% (保持時間: 3.711分)

MS (APCI+): 644 (M+H)

実施例 288

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-クロロフェニル)アセチル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 15 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 91% (保持時間: 3.462分)

MS (APCI+): 542 (M+H)

50 実施例 289

167

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル](2-ナフチルアセチル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.533分)

MS (APCI+): 558 (M+H)

【0098】実施例290

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフル

ルオロ酢酸塩

収量: 1.5 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.490分)

MS (APCI+): 561 (M+H)

実施例291

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル](4-フェニルブタノイル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度90% (保持時間: 3.517分)

MS (APCI+): 536 (M+H)

実施例292

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル][2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度90% (保持時間: 3.455分)

MS (APCI+): 538 (M+H)

実施例293

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]([3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 18 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度86% (保持時間: 3.575分)

MS (APCI+): 577 (M+H)

実施例294

N-(6-アミノヘキシル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度99% (保持時間: 3.500分)

MS (APCI+): 617 (M+H)

実施例295

N-(6-アミノヘキシル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]([3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

168

収量: 4.2 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.739分)

MS (APCI+): 633 (M+H)

実施例296

N-([4-(アミノエチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.0 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.540分)

MS (APCI+): 643 (M+H)

実施例297

N-([4-(アミノエチル)シクロヘキシル]メチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]([3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 6.0 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.776分)

MS (APCI+): 659 (M+H)

実施例298

N-([2'-(1,4'-ビペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-(2-チエニル)ブタナアミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 4.0 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.905分)

MS (APCI+): 650 (M+H)

実施例299

30 N-([2'-(1,4'-ビペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-(1-ナフチルオキシ)アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 12 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 93% (保持時間: 4.050分)

MS (APCI+): 682 (M+H)

【0099】実施例300

(2E)-N-([2'-(1,4'-ビペリジン-1'-イルカルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]メチル)-3-(3-フルオロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-プロパナミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度 100% (保持時間: 3.958分)

MS (APCI+): 646 (M+H)

実施例71と同様にして以下の化合物を製造した。

実施例301

N-(2-アミノエチル)-3'-([2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペノイル](1-ナフチルメチル)アミノ)メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

50

169

ル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 15 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度81% (保持時間: 3.674分)

MS (APCI+): 558 (M+H)

実施例 302

N-(2-アミノエチル)-3'--[(1-ナフチルメチル){(2E)-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-プロペノイル}アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 14 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度84% (保持時間: 3.882分)

MS (APCI+): 608 (M+H)

実施例 303

N-(2-アミノエチル)-3'--[(1-ナフチルメチル)[N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 15 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度94% (保持時間: 3.695分)

MS (APCI+): 585 (M+H)

実施例 304

N-(2-アミノエチル)-3'--[(N-ベンゾイルグリシル)(1-ナフチルメチル)アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 16 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度89% (保持時間: 3.848分)

MS (APCI+): 571 (M+H)

実施例 305

N-(2-アミノエチル)-3'--[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル](4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.4 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.513分)

MS (APCI+): 559 (M+H)

実施例 306

N-(2-アミノエチル)-3'--[[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]{4-(2-チエニル)ブタノイル}アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.3 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 3.400分)

MS (APCI+): 565 (M+H)

実施例 307

N-(2-アミノエチル)-3'--[[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル][3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量: 1.1 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度98% (保持時間: 2.822分)

MS (APCI+): 584 (M+H)

実施例 308

170

N-(2-アミノエチル)-3'--[(3,3-ジフェニルプロピル)[3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル]アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 1.3 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度97% (保持時間: 3.621分)

MS (APCI+): 635 (M+H)

実施例 309

メチル [(2'-[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル][(4-ブロモフェニル)アセチル]アミノ}(フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

収量: 3.7 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度98% (保持時間: 4.935分)

MS (APCI+): 614 (M+H), 616

【0100】実施例 310

メチル [(2'-[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル](4-フェニルブタノイル)アミノ}(フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

20 収量: 1.3 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度87% (保持時間: 3.337分)

MS (APCI+): 564 (M+H)

実施例 311

メチル [(2'-[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル)-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル][N-(フェニルアセチル)グリシル]アミノ}(フェニル)アセテート トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.5 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度98% (保持時間: 3.018分)

30 MS (APCI+): 593 (M+H)

実施例 312

N-(2-アミノエチル)-3'--[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(4-フェニルブタノイル)アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度97% (保持時間: 2.863分)

MS (APCI+): 589 (M+H)

実施例 313

N-(2-アミノエチル)-3'--[(1-ベンジルピペリジン-4-イル){4-(2-チエニル)ブタノイル}アミノ]メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.6 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度100% (保持時間: 2.825分)

MS (APCI+): 595 (M+H)

実施例 314

N-(2-アミノエチル)-3'--[[[2E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペノイル](4-フェノキシフェニル)アミノ]メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

50 収量: 18 mg

171

HPLC 分析 (条件A) : 純度95% (保持時間 : 3.339分)

MS (APCI+) : 586 (M+H)

実施例 3 1 5

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-(E)-2-(4-メトキシフェニル)エチニル]フェニル){N-(フェニルアセチル)グリシル}アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 2.3 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.455分)

MS (APCI+) : 653 (M+H)

実施例 3 1 6

N-(2-アミノエチル)-3'-([4-ベンゾイルフェニル]{(ベンジルオキシ)アセチル}アミノ}メチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 20 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度84% (保持時間 : 3.807分)

MS (APCI+) : 598 (M+H)

実施例 3 1 7

エチル N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-[(4-ブロモフェニル)アセチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 2.818分)

MS (APCI+) : 658 (M+H), 660

実施例 3 1 8

エチル N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-[(4-メトキシフェニル)アセチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 1.9 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度89% (保持時間 : 3.044分)

MS (APCI+) : 610 (M+H)

実施例 3 1 9

エチル N-(フェニルアセチル)グリシル-N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 4.3 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 2.987分)

MS (APCI+) : 637 (M+H)

【 0 1 0 1 】 実施例 3 2 0

エチル N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-(2-ナフチルアセチル)チロシネート トリフルオロ酢酸塩

収量 : 3.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度88% (保持時間 : 3.217分)

MS (APCI+) : 630 (M+H)

実施例 3 2 1

3'-{[(4-アミノブタノイル)(1-ナフチルメチル)アミノ]メチル}-N-(2-アミノエチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 18 mg

172

HPLC 分析 (条件A) : 純度95% (保持時間 : 2.643分)

MS (APCI+) : 495 (M+H)

実施例 3 2 2

N-[(2'-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}-1,1'-ビフェニル-3-イル)メチル]-N-(1-ナフチルメチル)ピペリジン-4-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 27 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度93% (保持時間 : 2.649分)

MS (APCI+) : 521 (M+H)

10 実施例 3 2 3

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-(アミノメチル)シクロヘキシル)カルボニル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 11 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度9% (保持時間 : 2.740分)

MS (APCI+) : 549 (M+H)

実施例 3 2 4

20 N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-(アミノ(イミノ)メチル)アミノ)メチル]ベンゾイル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.1 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度80% (保持時間 : 2.789分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

実施例 3 2 5

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(3-(アミノ(イミノ)メチル)アミノ)メチル]ベンゾイル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

収量 : 9.6 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.796分)

MS (APCI+) : 585 (M+H)

実施例 3 2 6

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(5-(アミノ(イミノ)メチル)アミノ)ペンタノイル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 26 mg

40 HPLC 分析 (条件A) : 純度91% (保持時間 : 2.763分)

MS (APCI+) : 551 (M+H)

実施例 3 2 7

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-(アミノ(イミノ)メチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}カルボニル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量 : 7.4 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度98% (保持時間 : 2.850分)

MS (APCI+) : 591 (M+H)

50 実施例 3 2 8

173

N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 8.5 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度95% (保持時間: 3.062分)

MS (APCI+): 593 (M+H)

実施例 3 2 9

3'-{[2-(アミノカルボニル)フェノキシ]アセチル}(1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-N-(2-アミノエチル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 10

収量: 22 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度96% (保持時間: 3.211分)

MS (APCI+): 587 (M+H)

【0102】実施例 3 3 0

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(1-ナフチルメチル)(チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度94% (保持時間: 2.749分)

MS (APCI+): 573 (M+H)

実施例 3 3 1

N-(2-アミノエチル)-3'-{[2-(4-メトキシフェニル)エチル](チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 19 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度94% (保持時間: 2.615分)

MS (APCI+): 567 (M+H)

実施例 3 3 2

N-(2-アミノエチル)-3'-{[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル](チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 30

収量: 22 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度94% (保持時間: 2.888分)

MS (APCI+): 605 (M+H)

実施例 3 3 3

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(3,3-ジフェニルプロピル)(チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 21 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度97% (保持時間: 2.950分)

MS (APCI+): 627 (M+H)

実施例 3 3 4

N-(2-アミノエチル)-3'-{[(4-フェニルブチル)(チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 9.7 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度96% (保持時間: 2.833分)

MS (APCI+): 565 (M+H)

実施例 3 3 5

174

N-(2-アミノエチル)-3'-{[3-[メチル(フェニル)アミノ]プロピル](チロシル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 10 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度96% (保持時間: 2.096分)

MS (APCI+): 580 (M+H)

実施例 3 3 6

N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル][2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 25 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度87% (保持時間: 2.953分)

MS (APCI+): 617 (M+H)

実施例 3 3 7

N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル](1-ナフチルメチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 2.1 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度98% (保持時間: 2.860分)

MS (APCI+): 585 (M+H)

実施例 3 3 8

N-(2-アミノエチル)-3'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル](4-フェニルブチル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度99% (保持時間: 2.927分)

MS (APCI+): 577 (M+H)

実施例 3 3 9

N-(2-アミノエチル)-4'-{[4-([アミノ(イミノ)メチル]アミノ}メチル)ベンゾイル](3,3-ジフェニルプロピル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 11 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度98% (保持時間: 2.977分)

MS (APCI+): 639 (M+H)

【0103】実施例 3 4 0

40 N-(2-アミノエチル)-4'-{[(ベンジルオキシ)アセチル](4-フェノキシフェニル)アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

収量: 17 mg

HPLC 分析 (条件A): 純度87% (保持時間: 3.485分)

MS (APCI+): 586 (M+H)

実施例 3 4 1

N-(2-アミノエチル)-4'-{[4-(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル}[N-(フェニルアセチル)グリニル]アミノ}メチル}-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

50 トリフルオロ酢酸塩

175

176

収量 : 2.0 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 3.462分)

MS (APCI+) : 653 (M+H)

実施例 3 4 2

N-(2-アミノエチル)-4'-[[(N-ベンゾイルグリシル) (4-
[(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル)アミ
ノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドトリフ
ルオロ酢酸塩

収量 : 1.5 mg

HPLC 分析 (条件A) : 純度99% (保持時間 : 3.448分)

MS (APCI+) : 639 (M+H)

実施例 3 4 3

N-(2-アミノエチル)-4'-[[(ベンジルオキシ)アセチル]
(4-[(E)-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]フェニル)ア
ミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド ト
リフルオロ酢酸塩

収量 : 1.8 mg

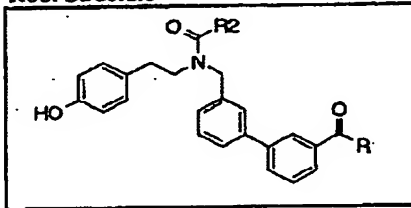
HPLC 分析 (条件A) : 純度100% (保持時間 : 3.604分)

MS (APCI+) : 626 (M+H)

【0104】上記実施例で得られた化合物および上記実
施例と同様な方法で得られた化合物、ならびにそれらの
マスペクトル (MS) の結果を以下に示す。

【化63】

Root Structure

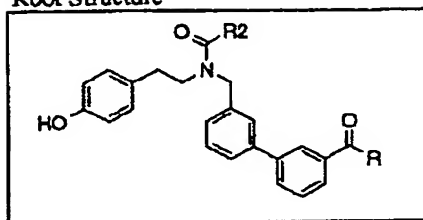


MS (APCI+)

R ² \ R						
	548 (M+H)	546 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	590 (M+H)	574 (M+H)
	614 (M+H), 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	656 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	566 (M+H)	564 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	608 (M+H)	592 (M+H)
	564 (M+H)	562 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	606 (M+H)	590 (M+H)
	579 (M+H)	577 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	621 (M+H)	605 (M+H)
	589 (M+H)	587 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	631 (M+H)	615 (M+H)
	575 (M+H)	573 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	617 (M+H)	601 (M+H)
	516 (M+H)	514 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	558 (M+H)	542 (M+H)

【化64】

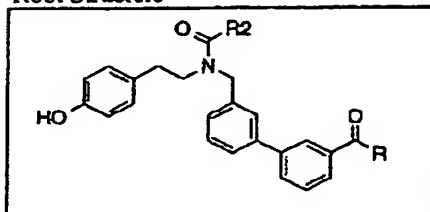
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	585 (M+H)	617 (M+H)	628 (M+H)	568 (M+H)	574 (M+H)	670 (M+H)
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	638 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	603 (M+H)	635 (M+H)	646 (M+H)	586 (M+H)	592 (M+H)	688 (M+H)
	601 (M+H)	633 (M+H)	644 (M+H)	584 (M+H)	590 (M+H)	686 (M+H)
	626 (M+H)	648 (M+H)	659 (M+H)	599 (M+H)	605 (M+H)	701 (M+H)
	626 (M+H)	658 (M+H)	669 (M+H)	609 (M+H)	615 (M+H)	711 (M+H)
	612 (M+H)	644 (M+H)	655 (M+H)	595 (M+H)	601 (M+H)	697 (M+H)
	553 (M+H)	585 (M+H)	596 (M+H)	536 (M+H)	542 (M+H)	638 (M+H)

MS (APCI+)

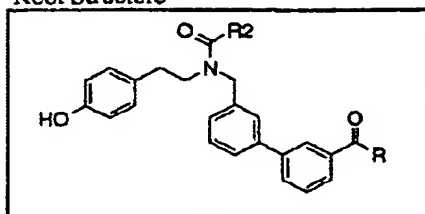


$R^2 \backslash R$						
	538 (M+H)	538 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	580 (M+H)	564 (M+H)
	549 (M+H)	547 (M+H)	575 (M+H)	575 (M+H)	591 (M+H)	575 (M+H)
	614 (M+H) 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	658 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	614 (M+H) 616	612 (M+H) 614	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	656 (M+H) 658	640 (M+H) 642
	569 (M+H)	567 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	611 (M+H)	595 (M+H)
	566 (M+H)	564 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	608 (M+H)	592 (M+H)
	578 (M+H)	576 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	620 (M+H)	604 (M+H)
	626 (M+H) 628	624 (M+H) 626	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	668 (M+H) 670	652 (M+H) 654

181

182

Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	575 (M+H)	607 (M+H)	618 (M+H)	558 (M+H)	564 (M+H)	660 (M+H)
	586 (M+H)	618 (M+H)	629 (M+H)	569 (M+H)	575 (M+H)	671 (M+H)
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	634 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	651 (M+H) 653	683 (M+H) 685	694 (M+H) 696	634 (M+H) 636	640 (M+H) 642	736 (M+H) 738
	606 (M+H)	638 (M+H)	649 (M+H)	589 (M+H)	595 (M+H)	691 (M+H)
	603 (M+H)	635 (M+H)	646 (M+H)	586 (M+H)	592 (M+H)	688 (M+H)
	615 (M+H)	647 (M+H)	658 (M+H)	598 (M+H)	604 (M+H)	700 (M+H)
	663 (M+H) 665	695 (M+H) 697	706 (M+H) 708	646 (M+H) 648	652 (M+H) 654	748 (M+H) 750

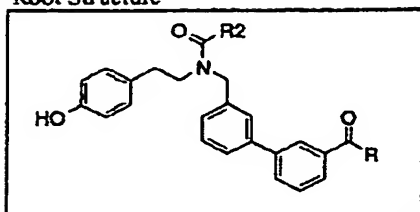
【 0 1 0 6 】

【 化 6 7 】







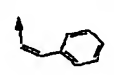
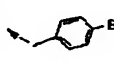
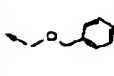
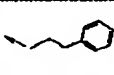
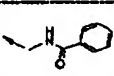
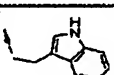
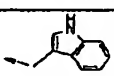
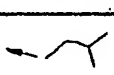
183

184

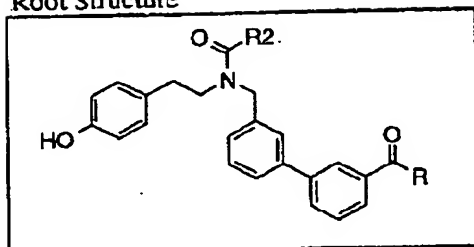
Root Structure



MS (APCI+)

$R^2 \backslash R$						
	520 (M+H)	534 (M+H)	548 (M+H)	562 (M+H)	576 (M+H)	602 (M+H)
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	580 (M+H)	594 (M+H)	620 (M+H)
	536 (M+H)	550 (M+H)	564 (M+H)	578 (M+H)	592 (M+H)	618 (M+H)
	551 (M+H)	565 (M+H)	579 (M+H)	593 (M+H)	607 (M+H)	633 (M+H)
	561 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	603 (M+H)	617 (M+H)	643 (M+H)
	547 (M+H)	561 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	603 (M+H)	629 (M+H)
	488 (M+H)	502 (M+H)	516 (M+H)	530 (M+H)	544 (M+H)	570 (M+H)

Root Structure



MS (APCI+)

R ₂ \ R					
	602 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	574 (M+H)	577 (M+H)
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	620 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	595 (M+H)
	618 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	590 (M+H)	593 (M+H)
	633 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	605 (M+H)	608 (M+H)
	643 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	615 (M+H)	618 (M+H)
	629 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	601 (M+H)	604 (M+H)
	570 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	542 (M+H)	545 (M+H)

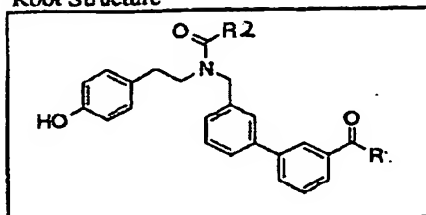
【0107】

【化69】

187

188

Root Structure



MS (APCI+)

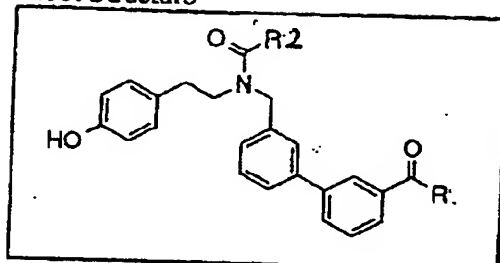
$R^2 \backslash R$						
	510 (M+H)	524 (M+H)	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	592 (M+H)
	521 (M+H)	535 (M+H)	549 (M+H)	563 (M+H)	577 (M+H)	603 (M+H)
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	586 (M+H) 588	600 (M+H) 602	614 (M+H) 616	628 (M+H) 630	642 (M+H) 644	668 (M+H) 670
	541 (M+H)	555 (M+H)	569 (M+H)	583 (M+H)	597 (M+H)	623 (M+H)
	538 (M+H)	552 (M+H)	566 (M+H)	580 (M+H)	594 (M+H)	620 (M+H)
	550 (M+H)	564 (M+H)	578 (M+H)	592 (M+H)	606 (M+H)	632 (M+H)
	598 (M+H) 600	612 (M+H) 614	626 (M+H) 628	640 (M+H) 642	654 (M+H) 656	680 (M+H) 682

【化 70】

189

190

Root Structure



MS (APCI+)

R ² \ R					
	592 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	564 (M+H)	567 (M+H)
	603 (M+H)	675 (M+H)	675 (M+H)	675 (M+H)	678 (M+H)
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	668 (M+H) 670	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	640 (M+H) 642	643 (M+H) 645
	623 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	595 (M+H)	598 (M+H)
	620 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	592 (M+H)	595 (M+H)
	632 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	604 (M+H)	607 (M+H)
	680 (M+H) 682	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	652 (M+H) 654	655 (M+H) 657

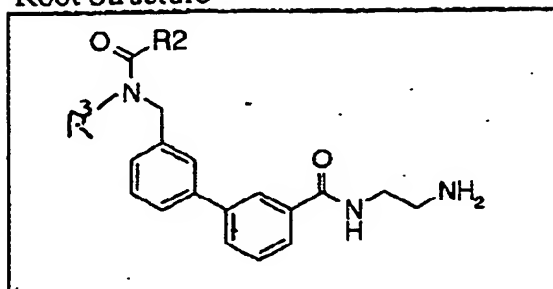
【0108】

40 【化71】

191

192

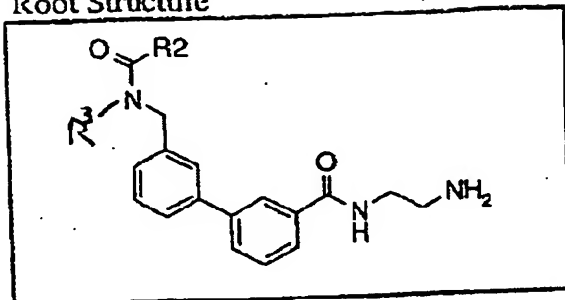
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	581 (M-H)	567 (M-H)	503 (M-H)	523 (M-H)
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	599 (M-H)	585 (M-H)	523 (M+H)	541 (M-H)
	597 (M-H)	583 (M-H)	521 (M+H)	539 (M-H)
	612 (M-H)	598 (M-H)	536 (M+H)	554 (M-H)
	622 (M-H)	608 (M-H)	544 (M-H)	564 (M-H)
	608 (M-H)	694 (M-H)	530 (M-H)	550 (M-H)
	571 (M-H)	557 (M-H)	495 (M+H)	513 (M-H)

Root Structure



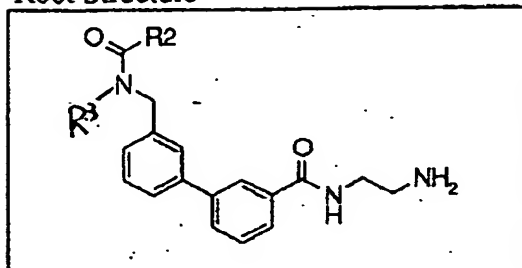
MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	508 (M-H)	574 (M+H)	580 (M-H) 582	516 (M-H)
	574 (M-H) 576	640 (M+H) 642	648 (M+H) 650	582 (M-H) 584
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)
	524 (M-H)	590 (M+H)	596 (M-H) 598	532 (M-H)
	539 (M-H)	605 (M+H)	613 (M+H) 615	547 (M-H)
	549 (M-H)	615 (M+H)	623 (M+H) 625	557 (M-H)
	535 (M-H)	601 (M+H)	608 (M+H) 610	543 (M-H)
	498 (M-H)	564 (M+H)	572 (M+H) 574	506 (M-H)

195

196

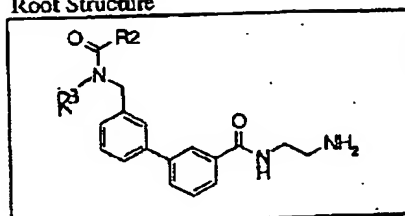
Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	582 (M-H)	568 (M-H)	506 (M+H)	524 (M-H)
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	647 (M-H) 649	633 (M-H) 635	571 (M+H) 573	589 (M-H) 591
	611 (M-H)	597 (M-H)	535 (M+H)	553 (M-H)
	599 (M-H)	585 (M-H)	521 (M-H)	541 (M-H)
	585 (M-H)	571 (M-H)	507 (M-H)	527 (M-H)
	597 (M-H)	583 (M-H)	519 (M-H)	539 (M-H)
	599 (M-H)	585 (M-H)	521 (M-H)	541 (M-H)

Root Structure



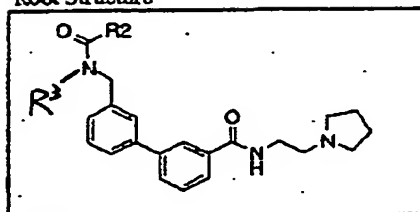
MS (APCI+ or -)

R ² \ R ³				
	509 (M-H) 583	575 (M+H)	581 (M-H) 583	517 (M-H)
	576 (M+H) 578	640 (M+H) 642	646 (M+H) 648	582 (M-H) 584
	574 (M-H) 576	640 (M+H) 642	646 (M+H) 648	582 (M-H) 584
	538 (M-H)	604 (M+H)	611 (M-H) 613	546 (M-H)
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)
	512 (M-H)	578 (M+H)	586 (M+H) 588	520 (M-H)
	524 (M-H)	590 (M+H)	596 (M-H) 598	532 (M-H)
	526 (M-H)	592 (M+H)	598 (M-H) 600	534 (M-H)

【0110】

【化75】

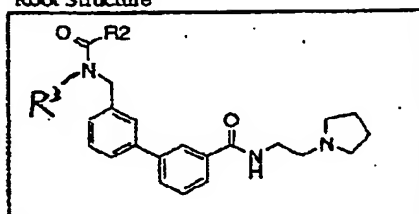
Root Structure







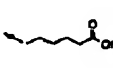

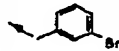
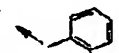

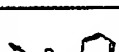
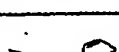
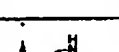
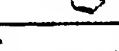
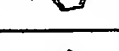
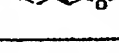

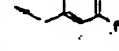
MS (APCI+ or -)

R^2 \ R^3					
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	703 (M+H) 705	689 (M+H) 691	625 (M+H) 627	630 (M+H) 632	694 (M+H) 696
	637 (M+H)	623 (M+H)	559 (M+H)	564 (M+H)	628 (M+H)
	655 (M+H)	641 (M+H)	677 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	653 (M+H)	639 (M+H)	575 (M+H)	580 (M+H)	644 (M+H)
	678 (M+H)	664 (M+H)	600 (M+H)	605 (M+H)	669 (M+H)
	655 (M+H)	641 (M+H)	577 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	655 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	582 (M+H)	646 (M+H)
	667 (M+H)	653 (M+H)	589 (M+H)	594 (M+H)	653 (M+H)
	643 (M+H)	629 (M+H)	565 (M+H)	570 (M+H)	634 (M+H)
	668 (M+H)	654 (M+H)	590 (M+H)	595 (M+H)	659 (M+H)

Root Structure



MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$					
	638 (N+H) 640	668 (M+H) 670	648 (M+H) 650	652 (N-H) 654	632 (N-H) 634
	638 (N+H) 640	668 (N+H) 670	648 (M+H) 650	652 (N-H) 654	632 (N-H) 634
	638 (N+H) 640	668 (M+H) 670	648 (M+H) 650	652 (N-H) 654	632 (N-H) 634
	572 (N+H)	602 (M+H)	582 (N+H)	598 (N+H)	566 (N-H)
	590 (N+H)	620 (M+H)	600 (M+H)	604 (N-H)	584 (N-H)
	588 (N+H)	618 (M+H)	598 (N+H)	602 (N-H)	582 (N-H)
	513 (N+H)	643 (N+H)	623 (N+H)	627 (N-H)	607 (M-H)
	590 (N+H)	620 (N+H)	600 (M+H)	604 (N-H)	584 (N-H)
	590 (N+H)	620 (N+H)	600 (M+H)	604 (M-H)	584 (N-H)
	602 (N+H)	632 (N+H)	612 (M+H)	616 (M-H)	596 (N-H)
	578 (N+H)	608 (M+H)	588 (M+H)	592 (M-H)	572 (N-H)
	603 (N+H)	633 (M+H)	613 (M+H)	617 (M-H)	597 (N-H)

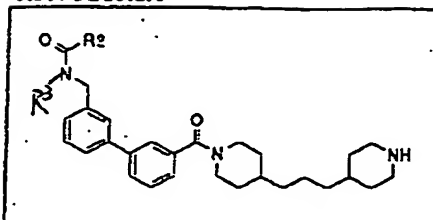
【 0 1 1 1 】

【化 7 7】

203

204

Root Structure

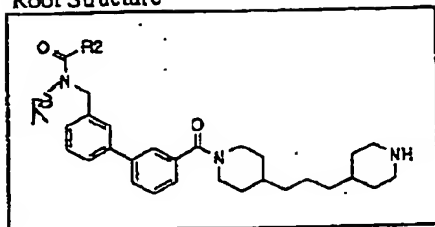


MS (APCI+ or -)

$R^2 \backslash R^3$				
	799 (M+H) 801	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	725 (M+H) 728
	797 (M+H) 799	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	726 (M+H) 728
	797 (M+H) 799	783 (M+H) 785	721 (M+H) 723	726 (M+H) 728
	731 (M+H)	717 (M+H)	655 (M+H)	660 (M+H)
	751 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	747 (M+H)	733 (M+H)	671 (M+H)	676 (M+H)
	772 (M+H)	758 (M+H)	694 (M+H)	701 (M+H)
	749 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	749 (M+H)	735 (M+H)	673 (M+H)	678 (M+H)
	761 (M+H)	747 (M+H)	685 (M+H)	690 (M+H)
	737 (M+H)	723 (M+H)	661 (M+H)	666 (M+H)
	762 (M+H)	748 (M+H)	686 (M+H)	691 (M+H)

【化 78】

Root Structure

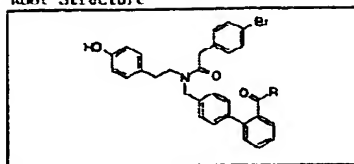


MS (APCI+ or -)

R_2 \ R_3				
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 736	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 736	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	790 (M+H) 792	734 (M+H) 736	764 (M+H) 766	744 (M+H) 746
	724 (M+H)	668 (M+H)	698 (M+H)	678 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	740 (M+H)	684 (M+H)	714 (M+H)	694 (M+H)
	765 (M+H)	709 (M+H)	739 (M+H)	719 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	742 (M+H)	686 (M+H)	716 (M+H)	696 (M+H)
	754 (M+H)	698 (M+H)	728 (M+H)	708 (M+H)
	730 (M+H)	674 (M+H)	704 (M+H)	684 (M+H)
	755 (M+H)	699 (M+H)	729 (M+H)	709 (M+H)

207

Root Structure

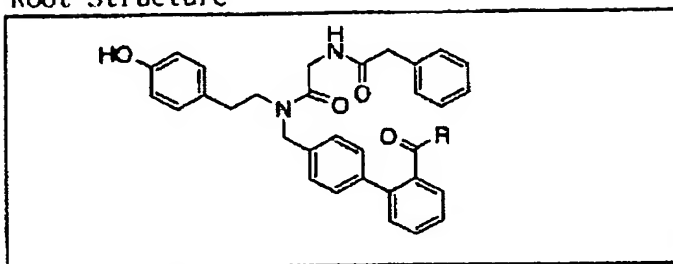


R	MS (APCI+)
	640 (M+H), 642
	694 (M+H), 696
	614 (M+H), 616
	668 (M+H), 670
	726 (M+H), 728
	586 (M+H), 588
	600 (M+H), 622
	614 (M+H), 616
	628 (M+H), 629
	628 (M+H), 629
	662 (M+H), 664
	668 (M+H), 670
	646 (M+H), 648
	702 (M+H), 704

R	MS (APCI+)
	658 (M+H), 660
	672 (M+H), 674
	643 (M+H), 645
	766 (M+H), 768
	640 (M+H), 642
	668 (M+H), 670
	736 (M+H), 738
	716 (M+H), 718
	654 (M+H), 656
	680 (M+H), 682
	680 (M+H), 682
	640 (M+H), 642
	645 (M+H), 647
	846 (M+H), 848

R	MS (APCI+)
	852 (M+H), 854

Root Structure



R	MS (APCI+)
	619 (M+H)
	673 (M+H)
	593 (M+H)
	565 (M+H)
	659 (M+H)

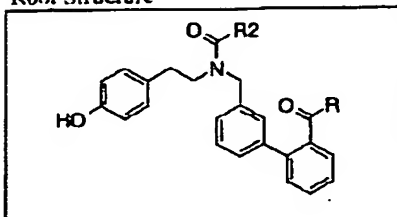
【0113】

【化81】

211

212

Root Structure



MS (APCI+)

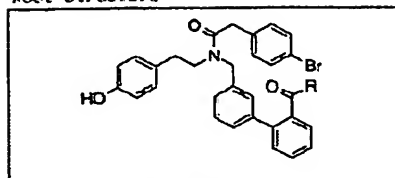
R ² \ R				
	640 (M+H) 642	694 (M+H) 696	614 (M+H) 616	680 (M+H) 682
	619 (M+H)	673 (M+H)	593 (M+H)	658 (M+H)
	566 (M+H)	620 (M+H)	540 (M+H)	606 (M+H)
	631 (M+H)	685 (M+H)	605 (M+H)	671 (M+H)

【化 8 2】

213

214

Root Structure



R	MS (APCI+)
	600 (M+H), 602
	658 (M+H), 660
	586 (M+H), 588
	642 (M+H), 644
	668 (M+H), 670
	668 (M+H), 670
	662 (M+H), 664
	628 (M+H), 630
	646 (M+H), 648
	736 (M+H), 738
	655 (M+H), 656
	640 (M+H), 642
	600 (M+H), 602
	646 (M+H), 648

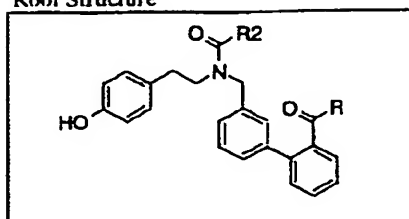
R	MS (APCI+)
	614 (M+H), 616
	628 (M+H), 630
	672 (M+H), 674

【 0 1 1 4 】

【 化 8 3 】

215

Root Structure

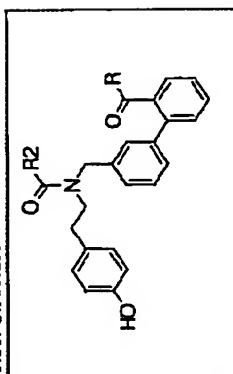


MS (APCI+)

【化 8 4】

R ² \ R			
	666 (M+H)	652 (M+H)	586 (M+H)
	669 (M+H)	655 (M+H)	590 (M+H)
	644 (M+H)	630 (M+H)	564 (M+H)
	646 (M+H)	632 (M+H)	566 (M+H)

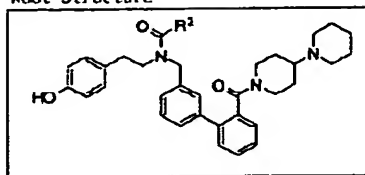
Root Structure



MS (APCI+)

R	R ₂										
		556 (M+H)	542 (M+H)	608 (M+H)	624 (M+H)	624 (M+H)	624 (M+H)	602 (M+H)	692 (M+H)	570 (M+H)	584 (M+H)
		591 (M+H)	577 (M+H)	633 (M+H)	659 (M+H)	659 (M+H)	643 (M+H)	637 (M+H)	727 (M+H)	605 (M+H)	619 (M+H)
		575 (M+H)	561 (M+H)	617 (M+H)	643 (M+H)	643 (M+H)	643 (M+H)	621 (M+H)	711 (M+H)	589 (M+H)	603 (M+H)
		550 (M+H)	536 (M+H)	592 (M+H)	618 (M+H)	618 (M+H)	618 (M+H)	596 (M+H)	686 (M+H)	564 (M+H)	578 (M+H)
		552 (M+H)	538 (M+H)	594 (M+H)	620 (M+H)	620 (M+H)	620 (M+H)	598 (M+H)	688 (M+H)	566 (M+H)	580 (M+H)
		572 (M+H)	558 (M+H)	614 (M+H)	640 (M+H)	640 (M+H)	640 (M+H)	618 (M+H)	708 (M+H)	586 (M+H)	600 (M+H)

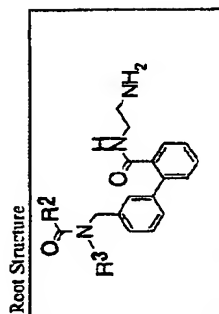
Root Structure





















R ²	MS (APCI+)
	655 (M+H)
	641 (M+H)
	659 (M+H)
	618 (M+H)
	649 (M+H)
	629 (M+H)
	634 (M+H)
	650 (M+H)
	622 (M+H)
	678 (M+H)
	692 (M+H)
	694 (M+H)
	694 (M+H), 696
	694 (M+H), 696

R ²	MS (APCI+)
	646 (M+H)
	650 (M+H)
	682 (M+H)
	696 (M+H)
	646 (M+H)
	646 (M+H)
	706 (M+H), 708
	660 (M+H)
	660 (M+H)
	666 (M+H)
	658 (M+H)
	672 (M+H)
	658 (M+H)
	644 (M+H)

R ²	MS (APCI+)
	630 (M+H)
	596 (M+H)



MS (APCI+)

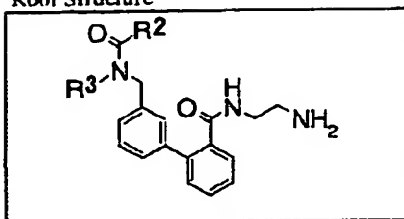
R ³	R ²										
		556 (N+H) 558	570 (N+H) 572	594 (N+H) 580	598 (N+H) 600	584 (N+H) 580	600 (N+H) 602	574 (N+H) 576	624 (N+H) 626	606 (N+H) 608	
		506 (N+H)	520 (N+H)	534 (N+H)	548 (N+H)	534 (N+H)	550 (N+H)	524 (N+H)	574 (N+H)	556 (N+H)	
		512 (N+H)	526 (N+H)	540 (N+H)	554 (N+H)	540 (N+H)	556 (N+H)	530 (N+H)	580 (N+H)	502 (N+H)	
		508 (N+H)	522 (N+H)	536 (N+H)	550 (N+H)	536 (N+H)	552 (N+H)	526 (N+H)	576 (N+H)	558 (N+H)	
		568 (N+H)	572 (N+H)	586 (N+H)	600 (N+H)	586 (N+H)	602 (N+H)	578 (N+H)	626 (N+H)	608 (N+H)	
		631 (N+H)	546 (N+H)	559 (N+H)	573 (N+H)	559 (N+H)	575 (N+H)	549 (N+H)	599 (N+H)	581 (N+H)	
		535 (N+H)	549 (N+H)	563 (N+H)	577 (N+H)	563 (N+H)	579 (N+H)	553 (N+H)	603 (N+H)	585 (N+H)	
		521 (N+H)	535 (N+H)	549 (N+H)	563 (N+H)	549 (N+H)	565 (N+H)	539 (N+H)	589 (N+H)	570 (N+H)	

【化87】

223

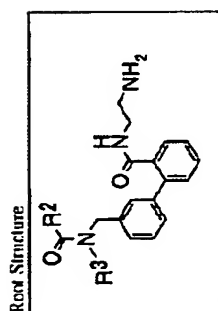
224

Root Structure



MS (APCI+)

R2 \ R3						
	638 (M+H) 640	576 (M+H) 578	613 (M+H) 615	660 (M+H) 662	628 (M+H) 630	572 (M+H) 574
	588 (M+H)	526 (M+H)	563 (M+H)	610 (M+H)	578 (M+H)	522 (M+H)
	594 (M+H)	532 (M+H)	569 (M+H)	616 (M+H)	584 (M+H)	528 (M+H)
	590 (M+H)	528 (M+H)	565 (M+H)	612 (M+H)	580 (M+H)	524 (M+H)
	640 (M+H)	578 (M+H)	615 (M+H)	662 (M+H)	630 (M+H)	574 (M+H)
	617 (M+H)	555 (M+H)	592 (M+H)	639 (M+H)	607 (M+H)	551 (M+H)
	603 (M+H)	541 (M+H)	578 (M+H)	625 (M+H)	593 (M+H)	537 (M+H)



MS (APCI+)

[illegible]

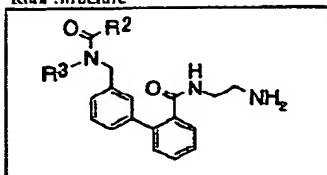
【0 1 1 7】

【化89】

227

228

Root Structure

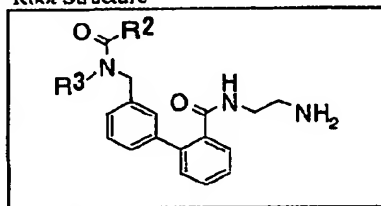


MS (APCI+)

R2 \ R3								
	605 (M+H) 607	550 (M+H) 552	625 (M+H) 627	639 (M+H) 641	618 (M+H) 620	634 (M+H) 636	644 (M+H) 646	674 (M+H) 676
	555 (M+H)	500 (M+H)	575 (M+H)	589 (M+H)	568 (M+H)	584 (M+H)	594 (M+H)	624 (M+H)
	561 (M+H)	506 (M+H)	681 (M+H)	595 (M+H)	574 (M+H)	590 (M+H)	600 (M+H)	630 (M+H)
	557 (M+H)	502 (M+H)	577 (M+H)	591 (M+H)	570 (M+H)	586 (M+H)	596 (M+H)	626 (M+H)
	584 (M+H)	529 (M+H)	604 (M+H)	618 (M+H)	597 (M+H)	612 (M+H)	623 (M+H)	653 (M+H)
	570 (M+H)	515 (M+H)	590 (M+H)	604 (M+H)	583 (M+H)	599 (M+H)	609 (M+H)	639 (M+H)
	577 (M+H)	622 (M+H)	597 (M+H)	611 (M+H)	590 (M+H)	606 (M+H)	616 (M+H)	646 (M+H)
	557 (M+H)	502 (M+H)	577 (M+H)	591 (M+H)	570 (M+H)	586 (M+H)	596 (M+H)	626 (M+H)

【化90】

Root Structure



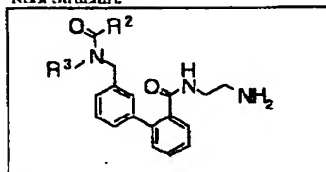
MS (APCI+)

R2 \ R3		
	598 (M+H)	584 (M+H)
	574 (M+H)	560 (M+H)
	644 (M+H)	630 (M+H)
	604 (M+H)	590 (M+H)
	598 (M+H)	584 (M+H)

【0118】

【化91】

Root Structure



MS (APCI+)

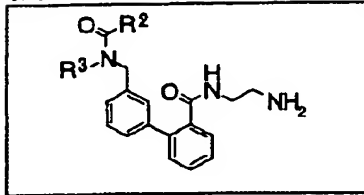
R ² \ R ¹							
	565 (M+H) 567	591 (M+H) 593	591 (M+H) 593	566 (M+H) 568	635 (M+H) 637	658 (M+H) 660	649 (M+H) 651
	515 (M+H)	541 (M+H)	541 (M+H)	516 (M+H)	585 (M+H)	608 (M+H)	599 (M+H)
	517 (M+H)	543 (M+H)	543 (M+H)	518 (M+H)	587 (M+H)	610 (M+H)	601 (M+H)
	517 (M+H)	543 (M+H)	543 (M+H)	518 (M+H)	587 (M+H)	610 (M+H)	601 (M+H)
	544 (M+H)	570 (M+H)	570 (M+H)	545 (M+H)	614 (M+H)	637 (M+H)	628 (M+H)
	530 (M+H)	556 (M+H)	556 (M+H)	531 (M+H)	600 (M+H)	623 (M+H)	614 (M+H)
	537 (M+H)	563 (M+H)	563 (M+H)	538 (M+H)	607 (M+H)	630 (M+H)	621 (M+H)
	556 (M+H)	582 (M+H)	582 (M+H)	557 (M+H)	625 (M+H)	649 (M+H)	640 (M+H)

【化92】

231

232

Root Structure



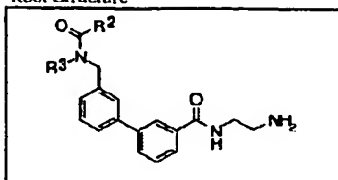
MS (APCI+)

R ² \ R ³						
	489 (M+H)	495 (M+H)	527 (M+H)	549 (M+H)	487 (M+H)	502 (M+H)
	515 (M+H)	521 (M+H)	553 (M+H)	575 (M+H)	513 (M+H)	528 (M+H)
	543 (M+H)	549 (M+H)	581 (M+H)	603 (M+H)	541 (M+H)	556 (M+H)
	579 (M+H)	585 (M+H)	617 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (M+H)
	579 (M+H)	585 (M+H)	617 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (M+H)
	545 (M+H)	551 (M+H)	583 (M+H)	605 (M+H)	543 (M+H)	558 (M+H)
	585 (M+H)	591 (M+H)	623 (M+H)	645 (M+H)	583 (M+H)	598 (M+H)
	587 (M+H)	593 (M+H)	625 (M+H)	647 (M+H)	585 (M+H)	600 (M+H)
	581 (M+H)	587 (M+H)	619 (M+H)	641 (M+H)	579 (M+H)	594 (M+H)
	518 (M+H)	524 (M+H)	556 (M+H)	578 (M+H)	516 (M+H)	531 (M+H)
	532 (M+H)	538 (M+H)	570 (M+H)	592 (M+H)	530 (M+H)	545 (M+H)
	567 (M+H)	573 (M+H)	605 (M+H)	627 (M+H)	565 (M+H)	580 (M+H)

233

234

Root Structure



MS (APCI+)

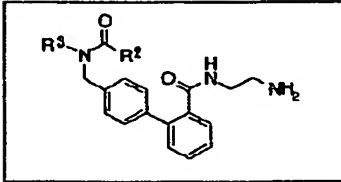
R ² \ R ³								
	600 (N+H) 602	638 (M+H) 640	606 (N+H) 608	660 (M+H) 662	598 (M+H) 600	613 (N+H) 615	649 (M+H) 651	591 (M+H) 593
	550 (M+H)	588 (M+H)	556 (M+H)	610 (M+H)	548 (M+H)	563 (N+H)	599 (M+H)	541 (M+H)
	570 (M+H)	617 (M+H)	585 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (N+H)	628 (M+H)	570 (M+H)
	565 (N+H)	603 (M+H)	571 (M+H)	625 (M+H)	563 (M+H)	578 (N+H)	614 (M+H)	556 (M+H)
	579 (N+H)	617 (M+H)	585 (M+H)	639 (M+H)	577 (M+H)	592 (N+H)	628 (M+H)	570 (M+H)
	534 (N+H)	572 (M+H)	540 (M+H)	594 (M+H)	532 (M+H)	547 (N+H)	583 (M+H)	525 (M+H)
	552 (M+H)	590 (M+H)	558 (M+H)	612 (M+H)	550 (M+H)	565 (M+H)	601 (M+H)	543 (M+H)
	598 (M+H)	636 (M+H)	604 (M+H)	658 (M+H)	596 (M+H)	611 (M+H)	647 (M+H)	589 (M+H)

















【化 9 4】

235

236

Root Structure



R2 \ R3								
	600 (N+H) 602	638 (N+H) 640	606 (N+H) 608	660 (N+H) 662	598 (N+H) 600	613 (N+H) 615	649 (N+H) 651	591 (N+H) 593
	550 (N+H)	588 (N+H)	556 (N+H)	610 (N+H)	548 (N+H)	563 (N+H)	599 (N+H)	541 (N+H)
	579 (N+H)	617 (N+H)	585 (N+H)	639 (N+H)	577 (N+H)	592 (N+H)	628 (N+H)	570 (N+H)
	566 (N+H)	603 (N+H)	571 (N+H)	626 (N+H)	563 (N+H)	578 (N+H)	614 (N+H)	566 (N+H)
	579 (N+H)	617 (N+H)	585 (N+H)	639 (N+H)	577 (N+H)	592 (N+H)	628 (N+H)	570 (N+H)
	534 (N+H)	572 (N+H)	540 (N+H)	594 (N+H)	532 (N+H)	547 (N+H)	583 (N+H)	525 (N+H)
	562 (N+H)	590 (N+H)	558 (N+H)	612 (N+H)	550 (N+H)	565 (N+H)	601 (N+H)	543 (N+H)
	598 (N+H)	636 (N+H)	604 (N+H)	658 (N+H)	596 (N+H)	611 (N+H)	647 (N+H)	589 (N+H)

【0120】以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いた遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Maniatis 他)、1989年度版に記載の方法に従った。

参考例4 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCAACCATGGAGCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 5) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 6) である。

鋳型としては、ヒト染色体DNA (クローンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。鋳型DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲル

で電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.1kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシエリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

【0121】参考例5 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSRαプロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4kbのDNA断片を得た。また、pTB348 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 128巻, 256-264頁, 1985年) からCla I及びSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む

4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。参考例4で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 mgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1 mgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA-1-11-SSTR5を得た。

【0122】参考例6 ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 x 10⁶ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に参考例5で得られたヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミドpA-1-11-SSTR5、10 mgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下のように測定した。ヒト・SSTR5 cDNA発現細胞株を測定用緩衝液 [1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 mg/ml ロイペプチン、1 mg/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニンを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を200 ml当たり2 x 10⁴ 個に調製した。200 mlをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I] -ソマトスタチン (2000 Ci/mmol, アマシャム (Amersham)) 2 mlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10⁻⁴ M) 2 mlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウムを含む50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] 1.5 mlを添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] をγカウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

【0123】実験例5 ヒトソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5発現CHO細胞株、SSTR5-32-4 (10⁶ 個) を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心し

た。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を10 ml加え、ポリロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 x gで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000 x gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー [1 mM EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドンを含む25 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.5)] に懸濁し、100,000 x gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0124】実験例6 [¹²⁵I] -ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例5で調製したSSTR5発現CHO細胞膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3 mg/mlとし、チューブに173 mlずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2 mlと、200 pMの [¹²⁵I] -ソマトスタチン (アマシャム社製) 25 mlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 ml と、200 pMの [¹²⁵I] -ソマトスタチン 25 mlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100 mMのソマトスタチン2 ml と、200 pMの [¹²⁵I] -ソマトスタチン 25 mlとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマンガラスフィルター (GF/B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γカウンターを用いてガラスフィルター上に残った [¹²⁵I] -ソマトスタチンの放射活性を測定した。

結合阻害率(%) = (化合物を添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) / (ソマトスタチンを添加したときの放射活性 - DMSO溶液を添加したときの放射活性) x 100

として、各被検物質の結合阻害率 (%) を求めた。また、被検物質の濃度変化させて50%結合を阻害する被検物質の濃度 (IC₅₀ 値) をHillプロットより算出した。結果を以下に示す。

試験化合物	IC ₅₀
実施例325	6 nM
実施例328	3 nM

【0125】

【配列番号フリーテキスト】配列番号: 1

Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein

配列番号: 2

Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein.

配列番号: 5

Synthetic DNA oligomer S5-1 based on human SSTR cD

NA

NA

配列番号 : 6

【 0 1 2 6 】

Synthetic DNA oligomer S5-2 based on human SSIR cD

【配列表】

[Sequence Listing]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Vasoactive agent

<130> 178748

<150> JP 2000-200118

<151> 2000-06-28

<160> 6

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic DNA for screening cDNA coding human GPR14 protein

<400> 1

TCGTGAGTCG ACCACCATGG CGCTGACCCC CGAGTCC 37

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

GCCTGGACTA GTGCCGCCCC TCGCGTGCT CAC 33

<210> 3

<211> 1215

<212> DNA

<213> Human

<400> 3

TCGTGAGTCG ACCACCATGG CGCTGACCCC CGAGTCCCG AGCAGCTTCC CTGGGCTGGC 60
 CGCCACCGGC AGCTCTGTGC CGGAGCCGCC TGGCGGCCCC AACGCAACCC TCAACAGCTC 120
 CTGGGCCAGC CCGACCGAGC CCAGCTCCCT GGAGGACCTG GTGGCCACGG GCACCATG 180
 GACTCTGCTG TCGGCCATGG GCGTGGTGGG CGTGGTGGGC AACGCCTACA CGCTGGTGGT 240
 CACCTGCCGC TCCCTGCGTG CCGTGGCCTC CATGTACGTC TACGTGGTCA ACCTGGCGCT 300
 GGCCGACCTG CTGTACCTGC TCAGCATCCC CTTTCATCGT GCCACCTACG TCACCAAGGA 360
 GTGGCACTTC GGGGACGTGG GCTGCCGCGT GCTCTTCGGC CTGGACTTCC TGACCATGCA 420
 CGCCAGCATC TTCACGCTGA CCGTCATGAG CAGCGAGCGC TACGCTGCGG TGCTGCGGCC 480
 GCTGGACACC GTGCAGCGCC CCAAGGGCTA CCGCAAGCTG CTGGCGCTGG GCACCTGGCT 540
 GCTGGCGCTG CTGTGACGC TGCCCGTGAT GCTGGCCATG CGGCTGGTGC GCCGGGGTCC 600
 CAAGAGCCTG TGCCGCCCC CCTGGGGCCC GCGCGCCAC CGCGCCTACC TGACGCTGCT 660
 CTTCCGCCACC AGCATCGCGG GGCCCGGGCT GCTCATCGGG CTGCTCTACG CGCGCCTGGC 720
 CCGCGCCTAC CGCCGCTCGC AGCGCGCCTC CTTCAAGCGG GCCCGCGCGC CGGGGCGCG 780
 CGCGCTGCGC CTGGTGCTGG GCATCGTGCT GCTCTTCTGG GCCTGCTTCC TGCCCTTCTG 840
 GCTGTGGCAG CTGCTCGCCC AGTACCACCA GGCCCGCTG GCGCGCGGA CGGCGCGCAT 900
 CGTCAACTAC CTGACCACCT GCCTCACCTA CGGCAACAGC TCGGCCAACC CCTTCTCTA 960
 CACGTGCTC ACCAGAACT ACCGCGACCA CCTGCGCGGC CGCGTGCGGG GCCCGGGCAG 1020

241

242

CGGGGGAGGC CGGGGGCCCG TTCCCTCCCT GCAGCCCCGC GCCCGCTTCC AGCGCTGTTC 1080
 GGGCCGCTCC CTGTCTTCCT GCAGCCCAACA GCCCACTGAC AGCCTCGTGC TGGCCCCAGC 1140
 GGCCCCGGCC CGACCTGCCC CCGAGGTCC CAGGGCCCCG GCGTGAGCAC GCGGAGGGGC 1200
 GGCACTAGTC CAGGC 1215

<210> 4

<211> 389

<212> PRT

<213> Human

<400> 4

Met Ala Leu Thr Pro Glu Ser Pro Ser Ser Phe Pro Gly Leu Ala Ala
 1 5 10 15
 Thr Gly Ser Ser Val Pro Glu Pro Pro Gly Gly Pro Asn Ala Thr Leu
 20 25 30
 Asn Ser Ser Trp Ala Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Leu Glu Asp Leu
 35 40 45
 Val Ala Thr Gly Thr Ile Gly Thr Leu Leu Ser Ala Met Gly Val Val
 50 55 60
 Gly Val Val Gly Asn Ala Tyr Thr Leu Val Val Thr Cys Arg Ser Leu
 65 70 75 80
 Arg Ala Val Ala Ser Met Tyr Val Tyr Val Val Asn Leu Ala Leu Ala
 85 90 95
 Asp Leu Leu Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Val Ala Thr Tyr Val
 100 105 110
 Thr Lys Glu Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Leu Phe Gly
 115 120 125
 Leu Asp Phe Leu Thr Met His Ala Ser Ile Phe Thr Leu Thr Val Met
 130 135 140
 Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Gln
 145 150 155 160
 Arg Pro Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Ala Leu Gly Thr Trp Leu Leu
 165 170 175
 Ala Leu Leu Leu Thr Leu Pro Val Met Leu Ala Met Arg Leu Val Arg
 180 185 190
 Arg Gly Pro Lys Ser Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His
 195 200 205
 Arg Ala Tyr Leu Thr Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ile Ala Gly Pro Gly
 210 215 220
 Leu Leu Ile Gly Leu Leu Tyr Ala Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Arg Arg
 225 230 235 240
 Ser Gln Arg Ala Ser Phe Lys Arg Ala Arg Arg Pro Gly Ala Arg Ala
 245 250 255
 Leu Arg Leu Val Leu Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe Leu
 260 265 270
 Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Gln Tyr His Gln Ala Pro Leu
 275 280 285
 Ala Pro Arg Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys Leu Thr
 290 295 300
 Tyr Gly Asn Ser Cys Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Thr Arg
 305 310 315 320
 Asn Tyr Arg Asp His Leu Arg Gly Arg Val Arg Gly Pro Gly Ser Gly

243
 325 330 335
 Gly Gly Arg Gly Pro Val Pro Ser Leu Gln Pro Arg Ala Arg Phe Gln
 340 345 350
 Arg Cys Ser Gly Arg Ser Leu Ser Ser Cys Ser Pro Gln Pro Thr Asp
 355 360 365
 Ser Leu Val Leu Ala Pro Ala Ala Pro Ala Arg Pro Ala Pro Glu Gly
 370 375 380
 Pro Arg Ala Pro Ala
 385
 <210> 5
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic DNA oligomer S5-1 based on human SSTR cDNA
 <400> 5
 GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC
 <210> 6
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic DNA oligomer S5-2 based on human SSTR cDNA
 <400> 6
 CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

28

26

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード' (参考)
A 6 1 K	31/341	A 6 1 K 31/341	4 C 0 6 9
	31/381	31/381	4 C 0 8 6
	31/401	31/401	4 C 2 0 4
	31/405	31/405	4 C 2 0 6
	31/417	31/417	4 H 0 0 6
	31/4178	31/4178	
	31/433	31/433	
	31/4402	31/4402	
	31/4439	31/4439	
	31/4468	31/4468	
	31/4545	31/4545	
	31/495	31/495	
	31/496	31/496	
	31/5375	31/5375	
	31/5377	31/5377	
	31/551	31/551	
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P 1/00	

	3/04		3/04	
	3/10		3/10	
	5/06		5/06	
	9/04		9/04	
	9/08		9/08	
	9/10		9/10	
		1 0 1		1 0 1
	9/12		9/12	
	25/00		25/00	
	27/06		27/06	
	35/00		35/00	
	43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 C	237/32		C 0 7 C	237/32
	271/26			271/26
	275/54			275/54
	311/16			311/16
C 0 7 D	207/14		C 0 7 D	207/14
	207/27			207/27 Z
	209/18			209/18
	209/42			209/42
	213/40			213/40
	213/56			213/56
	213/70			213/70
	285/06			285/06
	295/12			295/12 Z
	307/54			307/54
	333/20			333/20
	401/12			401/12
	401/14			401/14
	403/12			403/12
	405/12			405/12
	409/12			409/12
	409/14			409/14

- (72)発明者 麻生 和義
大阪府高槻市上土室 1 丁目 10 番 5 - 307 号
- (72)発明者 三輪 哲生
兵庫県神戸市東灘区深江南町 1 丁目 9 番 31
- 404 号
- (72)発明者 竹河 志郎
茨城県つくば市梅園 2 丁目 5 番地 3 B -
305 号

F ターム(参考) 4C023 CA05 EA11
4C036 AD04 AD22
4C037 HA23
4C055 AA01 BA01 BA02 BA06 BA28
BB17 CA01 CA02 CA28 CA58
CB04 CB08 CB10 CB11 DA01
DA47 DB02 DB11 FA01
4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC06
CC10 CC12 CC25 CC67 CC75
CC81 CC92 DD03 DD04 DD06
DD10 DD12 DD25 DD34 DD67
DD75 EE01
4C069 AA12 AB12 BB02 BB38 BC12
BC28 CC04
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03
BB02 BC06 BC07 BC08 BC13
BC50 BC54 BC73 BC85 GA02
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 NA15
ZA02 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40
ZA42 ZA45 ZA66 ZA70 ZB26
ZC04 ZC35 ZC41
4C204 BB01 BB09 CB03 DB22 EB02
FB01 GB01
4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 GA04
GA07 GA09 GA28 HA30 KA01
MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02
ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42
ZA45 ZA66 ZA70 ZB26 ZC04
ZC35 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB23
AB26 AB27 AB28 BJ50 BU32
BU34 BU42 BV72 RA06

THIS PAGE BLANK (USPTO)